

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1968 — N° 150

ÉVOLUTION DES LEUCÉMIES AIGUËS

à propos de 456 cas

ÉTUDE STATISTIQUE

T H È S E

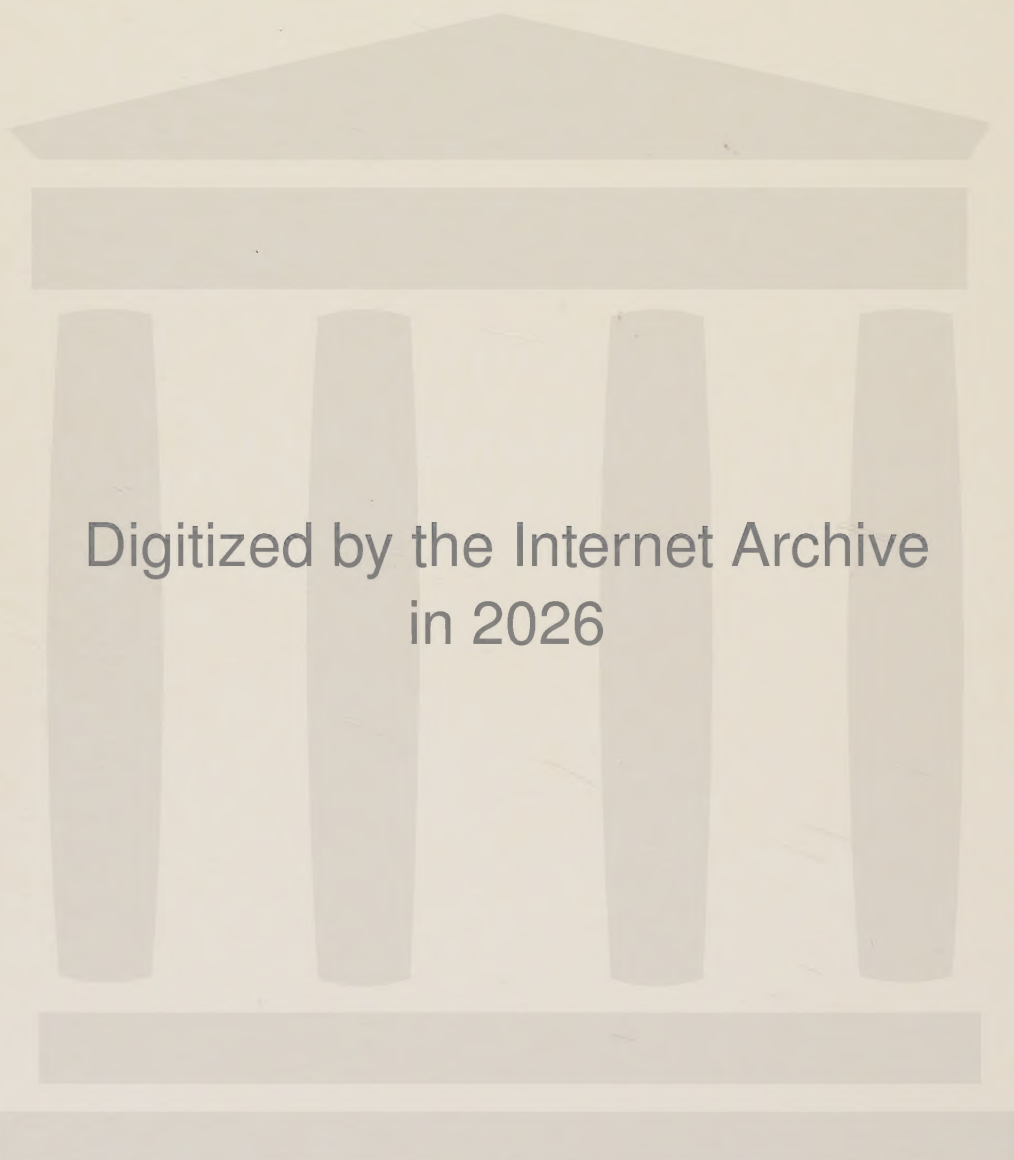
*présentée à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie
de LYON*

*et soutenue publiquement le 31 octobre 1968,
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine*

par

Denis FIÈRE
interne des hôpitaux

né le 20 avril 1936 à LYON



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552628_0012

ÉVOLUTION
DES LEUCÉMIES AIGUËS

ÉVOLUTION DES LEUCÉMIES AIGUËS

à propos de 456 cas

ÉTUDE STATISTIQUE

THÈSE

pour l'obtention du titre de Docteur en Médecine

présentée par

Denis FIÈRE

interne des hôpitaux



Copyright by Maisonneuve éditeur, Sainte-Ruffine par Moulins-lès-Metz,
Éditions du Val du Rhône and Denis Fièvre.
Imprimé en France. Tous droits réservés

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen Honoraire

M. H. HEPMANN, Correspondant de l'Institut

Doyen:

M. J.-F. CIER

Assesseurs:

M. M. LEVRAT
J. DORCHE

Conseiller Administratif:

M. H. PRUVOST

Professeurs Honoraires:

MM. TRILLAT - GARIN - GATE - SANTY - GUILLEMINET
- HERMANN - ROCHET - POLLOSSON - ENSELME -
WERTHEIMER - SARROUY - BANSILLION -
DECHAUME - LACROIX - CHAMBON.

Professeurs:

MM. J. CIBERT, Clinique Urologique
P. PONTUS, Physique biologique (détaché à
Beyrouth)
F. MAUPERT-RAVAULT, Clinique Médicale B
R. FROMENT, Clinique et Prophylaxie Cardio-
Vasculaires
P. CROIZAT, Clinique médicale C
P. MALLET-GUY, Clinique Chirurgicale A
L. REVOL, Pharmacie Galénique
H. PIGEAUD, Clinique Obstétricale
J. BOURRET, Médecine du Travail
M. LEVRAT, Clinique Médicale A
R. SOHIER, Bactériologie - Virologie - Immu-
nologie
G. NETIEN, Botanique et Cryptogamie
P. BERTRAND, Clinique Chirurgicale C
A. BADINAND, Chimie Analytique Pharmaceu-
tique
B. DREVON, Pharmacie chimique et Pharma-
cologie
L. ROCHE, Médecine Légale et Déontologie
J. COUDERT, Parasitologie et Pathologie
exotique
P. MOUNIER-KUHN, Clinique d'Oto-Rhino-
Laryngologie et d'Audiophonologie

MM. L. PAUFIQUE, Clinique Ophtalmologique
H. TIERS, Clinique de Dermatologie, Syphili-
graphie et Allergologie
J. BRUN, Clinique de Pneumophtisiologie
J. CREYSEL, Clinique Chirurgicale Orthopé-
dique et traumatologique
M. DARGENT, Clinique Carcinologique
M. BERGER (1), Physique Nucléaire Appliquée
à la Médecine
A. GUICHARD, Anatomie Pathologique
P. GIRARD, Clinique Neuro-Psychiatrique et
d'Hygiène mentale
M. GIRARD, Clinique Médicale D
M. LATARJET, Anatomie
R. PEYCELON, Clinique Chirurgicale B
A. VACHON, Pathologie Médicale
P. GALY, Physio-Pathologie des Voies Respi-
ratoires
J. PAPILLON, Radiologie
M. JEUNE, Clinique Médicale Infantile et
Hygiène du Premier Age
A. GONIN, Thérapeutique
P. MONNET, Clinique Médicale Infantile B
J. CHATONNET, Physiologie B
P. GUINET, Clinique Endocrinologique

MM. H. COLLET (1), Chimie Générale et Pharmaceutique
 A. TRILLAT, Clinique de Chirurgie Orthopédique
 Ch. FREIDEL, Clinique Stomatologique
 J. MARION, Clinique de Chirurgie et d'Orthopédie Infantiles
 J. DORCHE, Matière Médicale et Législation Pharmaceutique
 L. MANSUY, Neurochirurgie
 L. REVOL, (1), Hématologie
 J. LECUIRE (1), Neurochirurgie
 H. LILARAS (1), Clinique Chirurgicale Propédeutique
 L. PERROT, Chimie
 J.-F. CIER, Physiologie A
 J. PERRIN, Thérapeutique Chirurgicale et Chirurgie Opératoire
 P. GOINARD (1), Clinique Thérapeutique Chirurgicale et Chirurgie Expérimentale
 P. MICHAUD, Clinique de Chirurgie Cardiaque
 M. PONT (1), Séméiologie Médicale
 J. TRAEGER, Clinique de Néphrologie et Maladies Métaboliques

MM. J. MATHIEU, Clinique Gynécologique
 G. FAUCON, Biologie Médicale et Pharmacodynamie
 A. BERTOYE, Clinique des Maladies Infectieuses
 G. VIGNON, Hydrologie Thérapeutique, Climatologie et Ecologie Sociale
 D. VINCENT, Biochimie Appliquée
 A. CIER, Pharmacodynamie
 L. COLOBERT, Chimie Biologique et Médicale
 P. MANGIN, Physiologie et Pathologie Obstétricales
 J. THIVOLET, Hygiène et Action Sanitaire et Sociale
 M. PLAUCHU (1), Séméiologie et Médecine Générale
 J. FRANCILLON, Séméiologie Chirurgicale
 C. GIROD, Histologie et Embryologie
 R. MALLEIN (1), Chimie Analytique
 C. DESPIERRES (1), Médecine Générale
 M. JOUVET, Pathologie Générale et Expérimentale
 X. , Pathologie Chirurgicale

Professeurs sans Chaire:

MM. E. ROMAN, Parasitologie
 J. FEROLDI, Anatomie Pathologique
 R. MORET, Physique Biologique
 L. ODDOUX, Botanique et Cryptogamie
 J.-P. GARIN, Parasitologie
 F. TOLOT, Médecine du Travail
 E. PINET, Electro-Radiologie

MM. D. COLOMB, Dermatologie
 R. FRANÇOIS, Pédiatrie
 M. COLLIN, Médecine Légale
 F. LARBRE, Pédiatrie
 J. GRAS, Chimie Biologique
 R. MORNEX, Médecine Générale
 J.-O. PEYRIN, Physique Biologique

Maitres de Conférences Agrégés Titulaires:

MM. R. CREYSSEL, Chimie Biologique
 J. GUYOTAT, Neuro-Psychiatrie
 J. DESCOTES, Chirurgie Générale
 M. TOMMASI, Anatomie Pathologique
 P. BUFFARD, Electro-Radiologie
 E. LEJEUNE, Médecine Générale et Thérapeutique
 Fr. DE MOURGUES, Stomatologie
 H. NAUSSAC, Maladies Infectieuses
 J. REBOUILLAT, Chirurgie Générale
 G. ROMAGNY, Pédiatrie
 J.-P. DELAHAYE, Médecine Générale

MM. R. DELEUZE, Anesthésiologie
 M. GIRAUD, Electro-Radiologie Diagnostic et Thérapeutique
 A. MICHEL, Anesthésiologie
 R. LAMBERT, Médecine Générale
 D. FRIES, Médecine Générale
 R. GILLY, Pédiatrie
 J. ROBERT, Médecine Générale
 A. BOUCHET, Anatomie
 M. BETHENOD, Pédiatrie
 D. GERMAIN, Immunologie, Sérologie, Hématologie

(1) Professeur à titre personnel.

MM. J.-C. KALB, Pneumo-Phtisiologie
 J. SOUSTELLE, Chirurgie Générale
 J.-J. VIALA, Médecine Générale
 P. VINCENT, Bactériologie, Parasitologie, Virologie
 J.-A. BERTRAND, Chimie Biologique
 G. MARET, Chirurgie Générale
 J. VIALIER-RAYNARD, Bactériologie
 L.-C. CHOLLAT, Electro-Radiologie
 J. FLEURETTE, Bactériologie
 R. FLANDROIS, Physiologie
 P. MOREL, Hématologie
 H. TERMET, Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
 A. FREDERICH, Pharmacologie
 M. DAUDET, Chirurgie Infantile
 J. BRUNE, Médecine Générale et Thérapeutique
 R. LOMBARD-PLATET, Chirurgie Générale
 M. BOUVIER, Rhumatologie
 F. FREYCON, Pédiatrie
 C. LAPRAS, Neuro-Chirurgie
 M. PELLET, Physiologie
 J. DUQUESNEL, Electro-Radiologie
 H. DEJOUR, Orthopédie et Traumatologie
 G. MOULIN, Dermato-Vénérologie

MM. M. PERRIN-FAYOLLE, Pneumo-Phtisiologie
 P. PALIARD, Médecine Générale et Thérapeutique
 A. MORGON, Oto-Rhino-Laryngologie
 M. PAUPERT-RAVAULT, Ophtalmologie
 J. MOTIN, Anesthésiologie
 J. PASQUIER, Médecine Générale et Thérapeutique
 J.-L. VAUZELLE, Anatomie Pathologique
 J.-C. CZYBA, Histologie et Embryologie
 M. CABANAC, Physiologie
 R. TOURAINE, Pneumo-Phtisiologie
 A. BEL, Médecine Générale et Thérapeutique
 F. CHARVET, Gynécologie - Obstétrique
 M. MAYER, Cancérologie
 G. BRAILLON, Anatomie et Chirurgie Générale
 H. VILLIERS, Chirurgie Générale
 P. LOUISOT, Chimie Biologique et Chimie des Explorations Fonctionnelles
 J. COURJON, Neuro-Psychiatrie
 J. LAIR, Stomatologie
 Mme A. PINET, Electro-Radiologie
 MM. B. SCHOTT, Neuro-Psychiatrie
 M. DUMONT, Obstétrique
 A. NOTTER, Gynécologie-Obstétrique

Maitres de Conférences Agrégés Stagiaires:

MM. J. FAVRE-GILLY, Hématologie
 G. RIFFAT, Hygiène

MM. M. ROLLET, Pharmacie Galénique
 C. BIZOLLON, Physique

Agrégés en Exercice:

MM. M. DEVIC, Médecine Générale
 R. HUGONNIER, Ophtalmologie
 G. ALLÈGRE, Neuro-Chirurgie
 A. GARDE, Médecine Générale
 R. FAYSSE, Orthopédie
 J. GAILLARD, Oto-Rhino-Laryngologie
 A. PERRIN, Médecine Générale

MM. J. NORMAND, Médecine Générale
 A. MOUNIER-KUHN, Chirurgie Générale
 J.-L. CHASSARD, Electro-Radiologie
 R. GARMIER, Obstétrique
 P. DUMAS, Stomatologie
 J. SCHNEPP, Orthopédie
 G. NOEL, Médecine Générale

Examineurs de la Thèse:

Président: M. le Professeur CROIZAT.

Assesseurs: MM. le Professeur REVOL,

les Professeurs Agrégés: FAVRE-GILLY,
 GERMAIN,
 MOREL

A mes parents,

A ma femme,

A mes enfants,

A tous les miens,

Aux membres de notre jury, nos maîtres.

A notre président de thèse, le professeur
P. Croizat.

Son expérience clinique impressionnante, l'ampleur et la précision de ses connaissances théoriques, son alacrité d'esprit, sa curiosité intellectuelle, sa courtoisie, sa bienveillance et sa simplicité en font un patron fascinant, respecté et aimé.

Vivante synthèse de l'esprit scientifique moderne et de l'humanisme, ce maître de l'hématologie nous apparaît comme le mainteneur de la grande tradition médicale qui a fait la gloire et la renommée de l'école lyonnaise.

Au professeur L. Revol.

Sa puissance de travail, sa tenacité, son souci constant de vérité, de clarté et de réalisme qui le fait rechercher, en toute matière l'attitude la plus juste et la conduite la plus heureuse, en se gardant des excès ou des spéculations de modes souvent passagères sont pour nous un exemple.

Il nous a confié ce travail. Malgré l'ampleur et la diversité de ses responsabilités, il nous a souvent accueilli, aidé, conseillé, sans ménager son temps. Récemment, grâce à lui, nous avons acquis une fructueuse expérience. Nous l'assurons de notre profond respect et aussi de notre joie de pouvoir travailler maintenant à ses côtés.

Au professeur Agrégé J. Favre-Gilly.

Très volontiers, il a accepté la modification de ses activités, entraînée par notre arrivée dans le service.

Chaque fois que nous avons eu le plaisir de le rencontrer, nous avons été frappé par son réalisme, sa hauteur de vue et son humour.

Nous le remercions d'avoir, malgré ses occupations accepté d'être notre juge.

Au professeur Agrégé D. Germain.

Un semestre trop court à notre gré, passé à ses côtés nous a permis d'apprécier l'ampleur, la précision, la constante mise à jour de ses connaissances dans tous les domaines de l'hématologie.

Nous avons été frappé par ses qualités d'enseignant. Devant un microscope comme dans diverses réunions ou colloques, il nous a beaucoup appris; il nous a aussi appris à apprendre.

Nous estimons vivement sa bienveillance, sa grande courtoisie.

Nous serons heureux à l'avenir de travailler non loin de lui et de pouvoir bénéficier de ses conseils.

Au professeur Agrégé P. Morel.

Ce n'est qu'à la réflexion, peut-être, que l'on s'aperçoit de sa prodigieuse culture médicale aussi bien qu'humaine, de son invraisemblable expérience cytologique qui lui permet, en un clin d'œil, d'analyser, de comprendre et de rendre claire la coupe la plus complexe.

D'emblée, dans le commerce du professeur Morel, c'est la joie de vivre, la bienveillance, l'humour, la poésie qui frappe son interlocuteur: qualités suprêmes d'un homme éminemment doué que nous aimons et respectons.

A nos maîtres.

Au Professeur A. Guichard.

Nous avons eu le plaisir de passer un semestre d'internat dans son service.

Pendant près de 4 ans, au laboratoire d'anatomie pathologique, nous avons été marqué par son enseignement et sa personnalité.

Il est pour nous un maître et un modèle.

Au Professeur Agrégé J.-J. Viala.

Nous le connaissons depuis longtemps.

Nous apprécions aussi vivement son enthousiasme scientifique, que son non conformiste intellectuel.

Nous le remercions de l'aide qu'il nous a apporté dans notre étude statistique.

A nos maîtres dans les hôpitaux.

Externat.

Professeur Brun.
Professeur Marion.
Professeur Delore +
Professeur Perrin.
Professeur Guinet.
Professeur Agrégé Naussac.

Externat en premier.

Professeur Vignon.
Professeur Agrégé Kalb.
Professeur Despierres.

Internat.

Professeur Guichard.
Professeur Tolot.
Professeur Pont.
Professeur Bertoye.
Professeur Levrat.
Professeur Croizat.
Professeur Guinet.
Professeur Revol.
Professeur Germain.
Professeur Morel.

A nos camarades de l'internat.

A tous nos amis.

Aux docteurs Bryon et Guyon: de vieux amis.

A tous ceux qui travaillent au pavillon H bis,
et qui forment une grande équipe.

PLAN

INTRODUCTION

PREMIÈRE PARTIE - ÉTUDE DESCRIPTIVE

- CHAPITRE I — *Facteurs étiologiques.*
- CHAPITRE II — *Bilan clinique au moment du diagnostic.*
- CHAPITRE III — *Bilan biologique à la même période.*

DEUXIÈME PARTIE - ÉTUDE ÉVOLUTIVE

- CHAPITRE I — *Evolution clinique.*
 - Manifestations cliniques au cours de l'évolution.
 - Manifestations cliniques et biologiques à la période terminale: la mort.
- CHAPITRE II — *Evolution thérapeutique.*
 - Généralités.
 - Les moyens thérapeutiques. Leurs mises en jeu: les différents traitements appliqués.
 - L'évaluation des résultats.
 - Etude des rémissions.
 - Etude de la survie totale.
- CHAPITRE III — Bilan de 10 ans de thérapeutiques antileucémiques. Perspectives d'avenir.

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Les premières possibilités thérapeutiques dans la leucémie aiguë ne datent que d'une vingtaine d'années.

Avec la découverte progressive de nouvelles substances cytotoxiques, actives contre la prolifération leucoblastique, les moyens de traitement se sont peu à peu affirmés.

Actuellement, dans divers centres hématologiques, sont mis en œuvre des combinaisons chimiothérapiques variables, le plus souvent massives (64) (71), essayées dans le but d'allonger substantiellement la durée d'évolution, et dans l'espoir de multiplier peut-être les cas de très longues survies, dont quelques exemples ont récemment été rapportés par Burchenal (24).

A cette période d'effervescence thérapeutique, va succéder nécessairement une phase de synthèse.

C'est pourquoi, avant celle-ci, il a paru opportun au Professeur Revol, de rapporter les efforts de l'expérience lyonnaise, en ce domaine.

Ce travail qu'il a bien voulu nous confier, fait suite à celui de Dhers (42) qui en 1959, colligea les premiers résultats thérapeutiques obtenus chez 334 malades, de 1946 à 1957, suivis à la clinique médicale du Professeur Croizat, dans le service du Professeur Revol, ainsi qu'à la clinique infantile du Professeur Beruheim.

L'étude actuelle porte uniquement sur les malades hospitalisés au pavillon H Bis, à l'Hôpital Edouard-Herriot, dans le service de clinique du Professeur Croizat, et le service du Professeur Revol, de 1958 à 1967, en 10 ans. Tous les bilans cytologiques furent pratiqués dans le service de Biologie des Professeurs Germain et Morel (Docteur Rendu, Docteur O. Gentilhomme).

Elle est centrée sur les problèmes évolutifs, sur l'amélioration des pourcentages de rémission, et les taux de survie cumulés avec les différents traitements utilisés pendant cette décade.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE DESCRIPTIVE

CHAPITRE I

LES FACTEURS ÉTIOLOGIQUES

- 1) Fréquence de la leucémie aiguë — fréquence absolue.
 - Augmentation de fréquence actuelle.
 - Fréquence dans l'ensemble des leucémies.
- 2) Distribution en fonction du sexe.
- 3) Distribution en fonction de l'âge.
- 4) Distribution en fonction du type cytologique.
- 5) Groupes sanguins des malades.
- 6) Origine géographique des malades.
- 7) Particularités étiologiques.

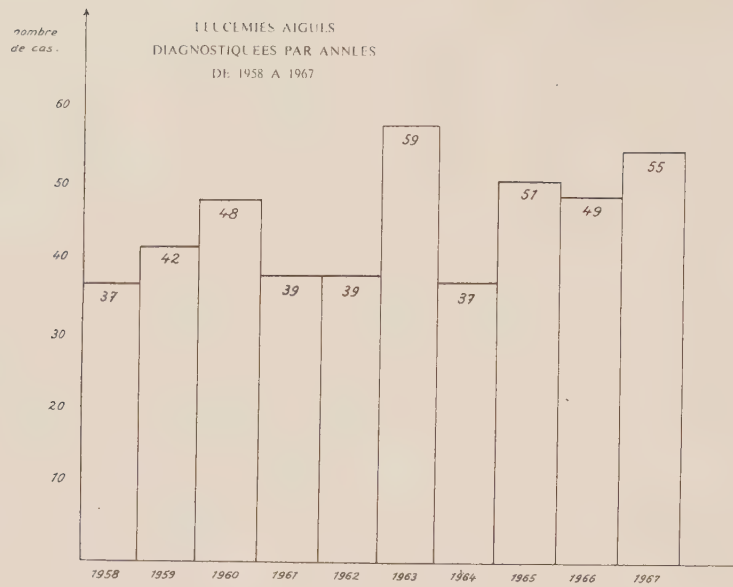


schéma n° 1

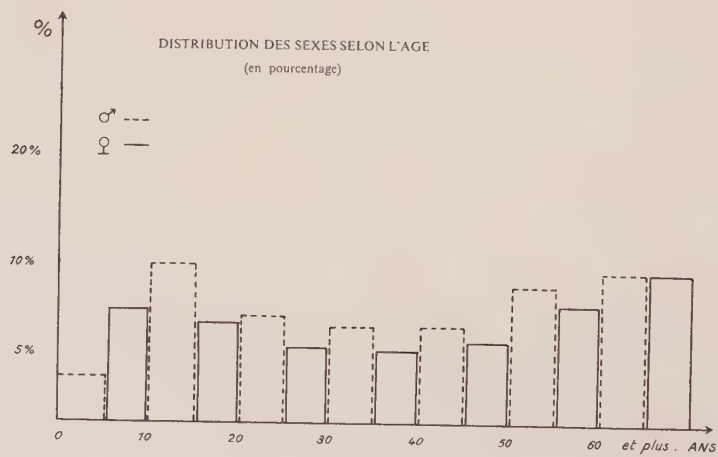


schéma n° 2

1) FRÉQUENCE.

D'importants travaux statistiques, réalisés par l'O.M.S. entre 1953 et 1962 précisent la fréquence relative, et confirment l'augmentation générale du nombre de cas de leucémie aiguë dans le monde. (94).

Mortalité pour 100.000 habitants

Danemark	8,3	France	5,6	Pologne	3,9
Berlin ouest	8,2			Espagne	3,3
Suède	8				
		Australie	5,8		
Canada	6,1				
Etats-Unis	7,2				

Ces données ne sont pas infirmées par l'étude des cas lyonnais, dont la répartition annuelle est la suivante:

1958	37 cas	
1959	42 cas	
1960	48 cas	
1961	39 cas	
1962	39 cas	
1963	59 cas	
1964	37 cas	
1965	51 cas	
1966	49 cas	
1967	55 cas	(Voir schéma 1 ci-contre.)

A ces chiffres, pour rendre compte de la fréquence exacte de la leucémie aiguë dans la région lyonnaise, il faudrait adjoindre les cas traités dans les divers services pédiatriques: 15 cas annuellement en moyenne depuis 1964; et quelques rares malades non hospitalisés.

L'augmentation de fréquence de la maladie apparaîtrait encore plus nettement, par rapport à la période 1946-1957 où Dhers ne réunit que 334 cas, en 12 ans.

La recherche d'une recrudescence printannière et automnale, dans la survenue des cas, qu'en 1954,

le Professeur Revol avait pu mettre en évidence, n'a pas été faite ici, la date exacte du début de la maladie étant difficile à préciser (125) (127).

La leucémie aiguë est la plus fréquente des leucémies.

En effet, sur une période de 10 ans, le Dr Guyon n'a réuni que 185 malades soignés à H Bis pour une leucémie myéloïde chronique.

La fréquence des leucémies lymphoïdes chroniques étudiées à Lyon par le Dr Rendu et actuellement par le Dr Cœur est bien moindre également. 365 cas sur une période de 20 ans.

2) DISTRIBUTION EN FONCTION DU SEXE.

Les 456 cas se répartissent en:

240 hommes et 216 femmes, ce qui donne un pourcentage d'environ:

52,5 % d'hommes.

47,5 % de femmes.

Cette légère prépondérance masculine est classique, comme en témoignent par exemple, les statistiques du Professeur Jean Bernard (1964).

47 % du sexe féminin.

53 % du sexe masculin.

Sur un total de 246 adultes.

Ces impressions sont d'ailleurs confirmées par l'étude de l'O.M.S. qui montre la prépondérance légère de l'atteinte masculine. (Voir schéma 2 ci-contre.)

3) DISTRIBUTION EN FONCTION DE L'AGE.

Mais cette répartition en fonction des sexes, doit être étudiée pour plus de précision, selon les tranches d'âges.

On peut mettre alors en évidence les faits suivants:

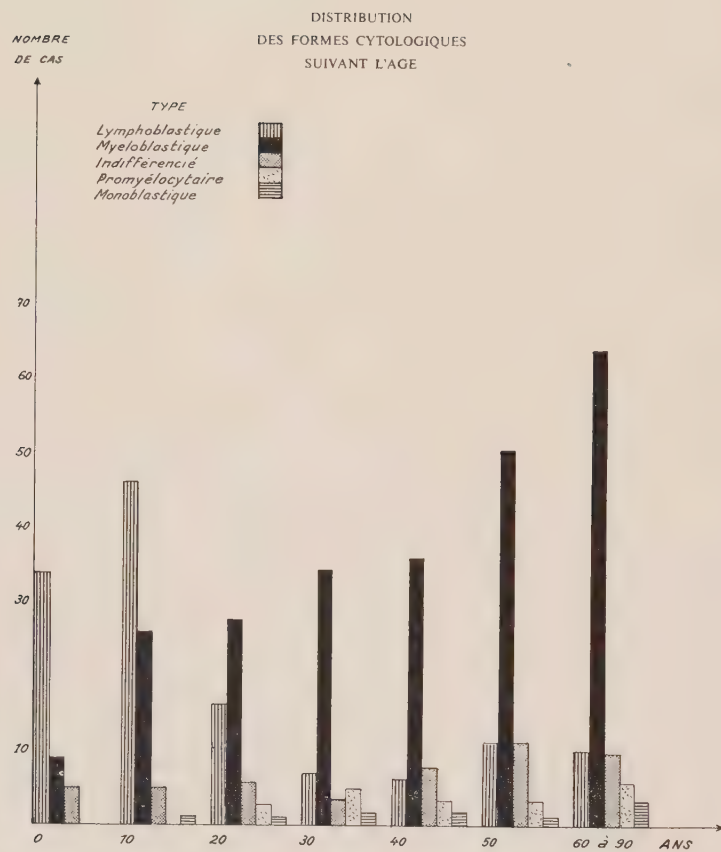


Tableau 2

	Hommes		Femmes		Total	
		%		%		%
0 à 10 ans	15	3	34	7,5	49	10,5
10 à 20 ans	48	10,5	30	6,5	78	17
20 à 30 ans	32	7	22	5	54	12
30 à 40 ans	30	6,5	23	5	53	11,5
40 à 50 ans	29	6,5	26	5,5	55	12
50 à 60 ans	41	9	36	8	77	17
plus de 60 ans	45	10	45	10	90	20
Total	240	52,5	216	47,5	456	100

1) Le nombre d'enfants n'est pas pleinement représentatif, il ne peut donc être étudié valablement. Tout au plus, peut-on noter que l'on trouve dans ce groupe, avant 10 ans, une majorité féminine, ce qui correspond aux chiffres trouvés en Amérique du Nord et dans certains pays européens, ou spécialement avant 5 ans, existerait un plus fort contingent de leucémie chez les filles.

2) A partir de 15 ans, la statistique est certainement beaucoup plus représentative.

Pour les hommes: on note une diminution jusqu'à 50 ans, et une augmentation ensuite.

(Voir schéma ci-contre)

Pour les femmes: la courbe est à peu près analogue.

La diminution de fréquence pendant la période d'activité génitale, et l'élévation pré-ménopausique, n'apparaît pas significative.

La statistique du Professeur Revol, en 1954, portant sur 193 cas, faisait apparaître beaucoup plus nettement cette diminution de fréquence et le ressaut ménopausique.

De même, la statistique de Bousser (16) (1965) portant sur 140 adultes, met en évidence à partir de 55 ans, une prépondérance féminine.

	15 à 45 ans	55 à 75 ans
Hommes	58 %	22 %
Femmes	35 %	46 %

3) La fréquence au delà de 60 ans, se décompose ainsi: (en notant qu'il s'agit de la tranche de population dont le nombre est bien moins important).

	Hommes	Femmes
60 à 70 ans	36	32
70 à 80 ans	8	11
au delà	1	2

André et Combrisson (2), ont présenté une courbe de fréquence des leucémies aiguës, en fonction de l'âge, et en pourcentage pour 100.000 habitants.

Une telle courbe décroît à partir de 5 ans, jusqu'à 25 ans; de 25 à 45 ans, elle croît très lentement, puis beaucoup plus rapidement, à partir de 45 ans, pour être au maximum au-dessus de 75 ans.

4) DISTRIBUTION EN FONCTION DU TYPE CYTOLOGIQUE (3).

5 formes cytologiques de leucémies aiguës, ont été distinguées:

Forme lymphoblastique.

Forme myéloblastique.

Forme monoblastique.

Forme promyélocytaire.

Forme indifférenciée de classement difficile.

Les tableaux suivants montrent leurs fréquences respectives, leur variation en fonction du sexe, de l'âge:

a) DISTRIBUTION DES FORMES CYTOLOGIQUES SUIVANT L'ÂGE.

On voit la prépondérance des formes lymphoblastiques avant 20 ans; au delà la forme myéloblastique devient de plus en plus nettement majoritaire.

(Voir tableau ci-après)

b) DISTRIBUTION DE CHAQUE FORME SUIVANT L'ÂGE ET LE SEXE.

Forme lymphoblastique.

» myéloblastique.

» indifférenciée.

» promyélocytaire.

» monoblastique.

(Voir les tableaux ci-après)

FORME LYMPHOBLASTIQUE

	Hommes		Femmes		Ensemble	
	Cas	%	Cas	%	Cas	%
0 à 5 ans	5	8	10	16	15	12
5 à 10 ans	3	5	16	25	19	15
10 à 15 ans	11	17	9	14	20	15,5
15 à 20 ans	19	29	7	11	26	20
20 à 30 ans	9	14	7	11	16	12,5
30 à 40 ans	6	9	1	1	7	5
40 à 50 ans	1	1	5	8	6	4,5
50 à 60 ans	5	8	6	9	11	8,5
plus de 60 ans	6	9	3	5	9	7
	65				64	

54 enfants

75 adultes

On note la plus grande fréquence des cas apparaissant avant 20 ans. Cette prépondérance serait massive, si s'ajoutait à cette statistique les cas de leucémies aiguës traités à Lyon dans les services de pédiatrie, qui sont en majorité de forme lymphoblastique.

FORME MYÉLOBLASTIQUE

	Hommes		Femmes		Ensemble	
	Cas	%	Cas	%	Cas	%
0 à 5 ans	0		3	2	3	1
5 à 10 ans	3	2	3	2	6	2
10 à 15 ans	5	4	6	5	11	4,5
15 à 20 ans	9	7	6	5	15	6
20 à 30 ans	15	12	13	10	28	11
30 à 40 ans	15	12	20	16	35	14
40 à 50 ans	21	17	15	12	36	14,5
50 à 60 ans	26	21	25	20	51	20,5
de 60 ans	31	25	33	27	64	26
	125		124			

229 adultes

20 enfants.

Les adultes et les vieillards sont ici nettement majoritaires.

FORME INDIFFÉRENCIÉE

	Hommes		Femmes		Ensemble	
	Cas	%	Cas	%	Cas	%
0 à 5 ans	1		1		2	4
5 à 10 ans	2		1		3	6
10 à 15 ans			1		1	2
15 à 20 ans	4				4	8
20 à 30 ans	4		2		6	13
30 à 40 ans	3		1		4	8
40 à 50 ans	5		3		8	17
50 à 60 ans	6		5		11	23
plus de 60 ans	5		4		9	19
	30		18		48	

6 enfants
42 adultes.

FORME PROMYÉLOCYTAIRE

	Hommes	Femmes	Ensemble
	Cas	Cas	Cas
20 à 30 ans	3		3
30 à 40 ans	4	1	5
40 à 50 ans		3	3
50 à 60 ans	3		3
plus de 60 ans	3	2	5
	13	6	19

Tous adultes.

FORME MONOBLASTIQUE

	Hommes	Femmes	Ensemble
	Cas	Cas	Cas
0 à 5 ans	1		1
15 à 20 ans		1	1
20 à 30 ans	1		1
30 à 40 ans	2		2
40 à 50 ans	2		2
50 à 60 ans	1		1
plus de 60 ans		3	3
	7	4	11

1 enfant
10 adultes.

Pourcentage des types cytologiques chez les enfants et les adultes.

Enfants 81 cas soit :

— 54 lymphoblastiques	66,5 %
— 20 myéloblastiques	25,0 %
— 6 indifférenciées	7,5 %
— 1 monoblastique	1,0 %

Encore une fois ce pourcentage du fait du recrutement ne correspond pas à la réalité.

Adultes 375 cas soit :

— 75 lymphoblastiques	20,0 %
— 229 myéloblastiques	61,0 %
— 42 indifférenciées	11,5 %
— 19 promyélocytaires	5,0 %
— 10 monoblastiques	2,5 %

5) GROUPES SANGUINS.

Les groupes sanguins systématiquement étudiés sont les suivants :

Facteur Rhésus :

— Rhésus positif	85,0 %
— Rhésus négatif	15,0 %

Groupe A B O :

— Groupe A	40,0 %
— Groupe B	10,0 %
— Groupe O	46,0 %
— Groupe A.B.	4,0 %

L'étude des groupes sanguins, des 456 malades ne montre pas de différence par rapport à une population normale.

6) ORIGINE GÉOGRAPHIQUE DES MALADES.

Lyon se trouve le centre d'une région géographique, le service d'hématologie draine un certain nombre de malades de celle-ci (64) (97).

L'origine départementale des malades est la suivante :

- 192 malades habitent dans le Rhône.
- 37 malades habitent dans l'Isère.
- 31 malades habitent dans l'Ain.
- 41 malades habitent dans les Savoies.
- 30 malades habitent dans la Drôme.
- 18 malades habitent dans l'Ardèche.

- 29 malades habitent dans la Saône-et-Loire.
- 21 malades habitent dans la Loire.
- 10 malades habitent dans la Haute-Loire.
- 12 malades habitent dans le Doubs.
- 13 malades habitent dans le Jura.
- 3 malades habitent dans l'Allier.
- 3 malades habitent en Italie.

Chez 8 malades l'origine ne peut être précisé.

Enfin 1 malade provient des différents départements suivants :

- Aube.
- Basses-Alpes.
- Corse.
- Côte-d'Or.
- Dordogne.
- Haut-Rhin.
- Vendée.

1 malade vient de Suisse.

7) PARTICULARITÉS ÉTIOLOGIQUES.

Sont rapportés ici, un certain nombre de manifestations pathologiques ou non, qui sont découvertes en même temps que la leucémie.

Il en est, dont le rôle, dans le déclenchement d'une leucémie, est reconnu, tel le Benzène, dont Delore (41), rapportait en 1928, la première observation, et dont Goguel (65), a fait en 1966, une étude complète, tel le syndrome de Down ou mongolisme, où l'on sait bien actuellement rencontrer la leucémie aiguë, avec une fréquence significativement élevée. (74)

Il en est d'autres que nous citerons, sans émettre cependant la moindre hypothèse pathogénique.

a) LEUCÉMIE ET GRAVIDITÉ (58) (76).

9 associations sont relevées, sur un total global de 216 femmes, dont 84 seulement ont entre 15 et 50 ans.

Il s'agit 9 fois de formes myéloblastiques sur un total de 54 femmes présentant une telle forme.

4 fois, la leucémie fut découverte pendant la grossesse.

Il y a eu 1 avortement thérapeutique, un décès très rapide, et deux accouchements d'enfants normaux.

L'âge moyen était de 25 ans.

5 fois, la leucémie fut découverte dans le post partum.

- 4 fois, moins d'un mois après l'accouchement.
- 1 fois au 4^e mois.

L'âge moyen était de 32 ans.

L'aspect clinique et biologique, aussi bien que la durée d'évolution totale de ces 9 cas, ne fait apparaître aucun aspect particulier, tout au plus, peut-on noter que dans 1 cas, dont la durée d'évolution totale fut de 18 mois, il existe une atteinte osseuse lytique très importante.

b) LEUCÉMIE ET CONTEXTE MALFORMATIF.

5 malades entrent dans ce groupe, ils sont assez dissemblables :

Un mongolien (74), âgé de 4 ans, présente une forme lymphoblastique, qui évolue en un mois.

Cette observation, se caractérise en plus par l'existence 6 mois auparavant d'une endoca dite infectieuse, et d'une thrombopénie qui persista jusqu'à la découverte de la leucémie (30).

Les 4 autres cas sont représentés par :

- un syndrome de Kartagener, âgé de 17 ans, d'évolution très rapide: 15 jours, leucémie myéloblastique;
- un polymalformé de 16 ans, débile mental, leucémie lymphoblastique, dont l'évolution fut de 19 mois;
- un débile mental, de 28 ans, leucémie myéloblastique dont l'évolution fut de 39 mois.
- enfin, un eunuchisme de 63 ans, leucémie lymphoblastique, qui eut une évolution brève de 4 mois.

c) LEUCÉMIE ET INTOXICATION.

7 cas peuvent être relevés: 4 hommes et 3 femmes, chez lesquels l'interrogatoire permet de retrouver dans les mois précédents, l'usage de toxique.

- Soit professionnellement: 5 cas.
- 4 manipulations de benzène ou de toluène.
- 1 exposition probable à des hydrocarbures benzéniques.

3 malades travaillaient dans des usines de produits chimiques:

Un était peintre en bâtiment, le dernier travaillait dans l'impression sur étoffe.

— Dans les 2 autres cas, on relevait l'existence d'un vernissage de parquet et une intoxication possible au trichloréthylène dans le mois précédent.

Il s'agissait cytologiquement, 3 fois de formes lymphoblastiques, 3 fois de formes myéloblastiques, une fois de forme jeune hémocytoblastique difficile à classer.

d) LEUCÉMIE ET AUTRES AFFECTIONS MALIGNES.

Ces associations sont spécialement étudiées par le Professeur Morel.

7 cas sont à noter, 5 sont certains:

— Néo du sein. Traitement: chirurgie plus radiothérapie; 6 mois après: L.A. myéloblastique, 2 jours de survie.

— Néoplasme du sinus pyriforme, traité par la chirurgie et la radiothérapie, un an avant la découverte de la leucémie. Homme de 65 ans, forme myéloblastique, durée d'évolution 45 jours.

— Néoplasme du larynx, traité 6 ans avant l'apparition de la leucémie, par chirurgie et radiothérapie. Homme de 74 ans, forme lymphoblastique, évolution 10 jours.

— Néoplasme du sein traité 9 ans auparavant, par Halstedt et probablement radiothérapie. Femme de 64 ans, forme hémocytoblastique mal différenciée, ayant évolué 2 jours.

— Hémicolectomie 3 ans avant. Femme de 65 ans, forme myéloblastique, ayant évolué 5 mois et demi.

— Femme de 67 ans, leucémie myéloblastique de 3 mois d'évolution, ayant été opérée 30 ans auparavant d'un nodule thyroïdien.

— Femme de 69 ans, opérée 25 ans auparavant d'un nodule thyroïdien, forme monoblastique, un mois d'évolution.

Le manque de précision des 2 derniers cas, rend leur étude plus aléatoire.

Est à remarquer, l'existence d'un traitement radiothérapique dans les 3 premiers cas.

e) LEUCÉMIE ET RADIATIONS IONISANTES.

On relève 5 cas:

- 1 fois, il s'agit d'une infirmière radiologiste.
- 4 femmes ont reçu un traitement radiothérapique, dans les 20 années précédentes:

3 fois pour fibrome.

1 fois pour une colonne vertébrale douloureuse.

Dans les 5 cas, il s'agit de forme myéloblastique.

f) LEUCÉMIE ET TROUBLES HÉMATOLOGIQUES *précédant le déclenchement de la leucémie* (138).

Troubles qui posent le problème d'un stade préleucémique, qui fait l'objet de nombreuses recherches et discussions.

Ne sont pas décrits ici, les troubles lentement progressifs, se produisant dans les 6 mois qui précèdent le diagnostic.

4 cas sont rapportés:

1) Homme de 61 ans, présentant depuis 7 ans une anémie hypersidérémique, ayant eu 300 transfusions environ, hémochromatosique: forme myéloblastique.

2) Homme présentant depuis 3 ans une anémie aplastique, forme myéloblastique (98).

3) Homme de 65 ans, présentant depuis 1 an: pâleur, poussées purpuriques, ayant eu plusieurs transfusions. Forme myéloblastique.

4) Homme de 57 ans, soigné depuis 2 ans pour une anémie, avec thrombopénie légère et petite leucocytose, ayant reçu de faibles doses de corticoïde.

g) CAS INCLASSABLES.

2 cas de traumatisme de la rate, dont l'un fut reconnu comme facteur aggravant du point de vue médico-légal.

— Femme de 33 ans, forme promyélocytaire, d'évolution foudroyante.

— Homme de 24 ans, forme myéloblastique, ayant évolué en 3 mois.

Un cas au contexte familial chargé.

— Garçon de 19 ans, forme lymphoblastique, dont un oncle maternel était mort de leucémie aiguë, et dont la mère présentait une anémie aplastique.

CHAPITRE II

BILAN CLINIQUE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC

- 1) Mode de début.
- 2) Symptômes présents à la période diagnostic.
 - Les hémorragies.
 - L'état infectieux.
 - L'atteinte de l'état général.
 - Les manifestations osseuses.
 - Les symptômes divers.
- 3) Signes.
 - Atteinte des organes hématopoïétiques:
 - Ganglion.
 - Foie.
 - Rate.
- 4) Formes cliniques.
 - selon le type cytologique.
 - selon l'âge.
- 5) Comparaison des résultats.

Depuis la description de BENNET, le mode de début, les principaux symptômes et signes cliniques de la leucémie aiguë, ne paraissent pas avoir beaucoup changés.

1) MODE DE DÉBUT.

Le temps écoulé entre les premiers signes attirant l'attention, et le moment où est affirmé le diagnostic est variable.

a) LE DÉBUT DE LA LEUCÉMIE AIGUE EST LE PLUS SOUVENT ASSEZ RAPIDE.

Chez 272 malades, soit dans près de 68 % des cas, la période prédiagnostic fut inférieure à 30 jours.

b) LE DÉBUT EST PARFOIS PLUS LENTEMENT PROGRESSIF.

Chez les 164 autres malades, la durée de cette période fut comprise entre 1 et 8 mois, la plupart d'entre eux (148) cependant, ayant une durée d'évolution pré-diagnostic inférieure à 3 mois.

Chez 20 malades, la durée de cette période ne peut être précisée.

De ces différences dans la rapidité d'installation de la maladie, il n'apparaît pas que l'on puisse tirer une indication pronostic.

Ceci revient à dire, avec Bousser (16), que si l'intérêt d'un diagnostic précoce ne peut être prouvé, la conclusion paradoxale de R.R. Ellison (45): « l'évolution est plus favorable lorsque le diagnostic est plus éloigné du premier symptôme » ne peut être confirmé.

2) SYMPTOMES.

L'analyse de la scène clinique lors du diagnostic permet de distinguer:

a) LES HÉMORRAGIES (33).

C'est avant toute thérapeutique, le signe le plus fréquemment rencontré.

245 malades, soit 54 % ont présenté des hémorragies.

Il s'agit de:

— 131 cas d'hémorragies cutanées: purpura ou ecchymose, soit 29 %.

— 94 cas d'hémorragies muqueuses d'origine otorhinolaryngologique:

- 52 épistaxis, soit 11,5 %.

- 42 hémorragies buccales: gingivorragies, hémorragies trainantes après avulsion dentaire.

— 19 cas (4,25 %) d'hémorragies gynécologiques, l'une d'elles par son importance nécessita une hystérectomie d'urgence.

— 11 cas (2,5 %) d'hématuries.

— 10 cas d'hémorragies méningées ou cérébro-méningées (2,25 %).

— 8 cas enfin d'hémorragies digestives, 3 cas d'hémoptysies.

b) L'ÉTAT INFECTIEUX.

Nettement individualisé, on le rencontre chez 200 malades, soit dans 44 % des cas.

— Dans 68 % des cas (136 malades), il existe une localisation O.R.L.

On note:

- 82 angines rouges.

- 6 angines plus sévères, d'allure nécrotique.

- 12 hypertrophies gingivales nettes (110).

- 36 gingivites ou stomatites.

Il existe chez 4 malades, une mycose buccale d'emblée.

— Dans 3 % des cas (6 malades), il existe des signes pleuropulmonaires.

— Dans 1,5 % des cas (3 malades) il existe une infection cutanée nette (panaris, abcès).

— Dans 1,5 % des cas (3 malades), il existe des signes de pyélonéphrite avec pyurie.

— Dans les 26 % des cas restants (52 malades), une température supérieure à 38° existe, sans origine évidente.

c) ATTEINTE DE L'ÉTAT GÉNÉRAL.

177 malades accusent une détérioration importante de l'état général, avec asthénie et amaigrissement notable, soit 39 % des cas.

Chez 48 malades, cette atteinte de l'état général est isolée, sans autre signe clinique, soit 10 % des cas.

d) MANIFESTATIONS OSSEUSES.

Il s'agit essentiellement de douleurs dont se plaignent 64 malades, soit 14 % des cas.

29 malades présentent des lombalgies ou des douleurs plus ou moins diffuses, principalement au niveau des membres inférieurs (139).

27 malades présentent un tableau de type rhumatisal.

Monoarthralgie, localisée au genou le plus souvent: 17 malades.

Polyarthralgies simulant tout à fait une maladie de Bouillaud: 10 malades.

Les 8 derniers cas correspondent à des malades chez lesquels est notée une douleur assez vive à la pression osseuse, lors de l'examen.

e) SYMPTOMES DIVERS.

On relève parmi les 456 malades étudiés à la période initiale:

— 6 épisodes ictériques.

— 3 tableaux douloureux abdominaux ayant conduit à l'appendicectomie.

— 6 cas de phlébites des membres inférieurs.

— 14 manifestations neurologiques.

- 3 cas de paralysie faciale, assez localisées dans le temps:

- 8 cas d'atteinte méningée probable avec coma.

- 1 cas de paralysie du M.O.E. droit.

- 1 cas d'exophtalmie.

- 1 cas avec trouble du comportement dominant.

On peut encore citer:

— L'existence d'une masse rétrosternale faisant penser à une tumeur thymique chez un malade.

— L'existence probable d'une péricardite chez un autre malade.

3) LES SIGNES D'EXAMEN.

Il s'agit essentiellement des signes de localisations leucémiques perceptibles cliniquement.

En dehors des localisations cutanées: leucémides présentes dans 4 cas au moment du diagnostic, 3 localisations sont prédominantes:

a) LES ADÉNOPATHIES.

Elles sont le plus souvent cervicales, sus claviculaires, plus rarement axillaires ou inguinales.

101 malades présentent des ganglions nettement hypertrophiés, soit: 22,5 %.

b) L'HÉPATOMÉGALIE.

Elle existe chez 106 malades, soit 23,5 %.

c) LA SPLÉNOMÉGALIE.

C'est la plus fréquente des localisations: 167 malades, soit 37 %.

Il faut noter chez 46 malades, la présence simultanée d'adénopathies et de splénomégalie: 10 % des cas.

Chez 32 malades d'adénopathie et d'hépatomégalie: 7 %.

Chez 29 malades, la triple hypertrophie ganglionnaire, hépatique et splénique: 6,5 %.

4) FORMES CLINIQUES.

POURCENTAGE DES MANIFESTATIONS CLINIQUES SELON LES FORMES CYTOLOGIQUES

Tableau n° 1

Manifestations	Lymphoblastique	Myéloblastique	Indifférenciée	Monoblastique	Promyélocytaire
Début rapide inférieur à 1 mois	72 %	56 %	63 %	60 %	79 %
Hémorragie	53 %	57 %	54 %	18 %	95 %
Etat infectieux	58 %	38 %	44 %	65 %	42 %
Baisse de l'état général	38 %	38,5 %	47 %	37 %	32 %
Douleurs osseuses	20 %	12 %	8 %	9 %	10,5 %
Divers	18 %	15 %	12 %	10 %	13 %
Adénopathie	37 %	16 %	21 %	9 %	15 %
Hépatomégalie	24 %	23 %	25 %	9 %	15 %
Splénomégalie	53 %	30,5 %	42 %	0 %	16 %

A partir des données précédentes, on peut tenter d'individualiser des formes cliniques.

a) formes cytologiques.

Le tableau n° I montre les différents pourcentages des manifestations cliniques selon le type cytologique.

1) Une forme s'individualise nettement, la forme promyélocytaire, avec son début rapide, et la quasi constance des phénomènes hémorragiques, de même que, comme nous le verrons ultérieurement, sa gravité.

2) Parmi les autres formes, on note comme il est classique, l'existence de douleurs osseuses et de localisations leucémiques dans les organes hématopoïétiques (foie, rate, ganglion) plus fréquentes dans la forme lymphoblastique. Par contre, le risque d'hémorragies est sensiblement identique.

b) formes suivant l'âge.

L'âge permet d'individualiser, chez l'enfant, un tableau clinique légèrement différent.

Début rapide plus fréquent, 77 % dans l'ensemble, et surtout plus grande fréquence de l'atteinte des organes hématopoïétiques.

Tableau II

Atteinte des organes hématopoïétiques, chez l'enfant.

Formes cytologiques	Adénopathies	Splénomégalie	Hépatomégalie
F. Lymphoblastique	41 %	70,5 %	24 %
F. Myéloblastique	35 %	35 %	25 %
F. Indifférenciée	17 %	66 %	17 %

5) COMPARAISON.

La comparaison de ces résultats avec ceux observés dans 3 autres statistiques rapportés dans les tableaux suivants montrent une assez grande analogie.

Présence d'Hémorragies

Auteurs	BOGGS et coll. 1962 322 cas	BERNARD et coll. 1964 256 cas	BOUSSER et coll. 1966 140 cas
1) Hémorragie ensemble des cas	66 %	61 %	65 %
2) F. Lymphoblastique	78 %	55 %	62 %
3) F. Myéloblastique	55 %	67 %	60 %

Localisation leucémique hématopoïétique selon les deux grands types cytologiques

Auteurs	BOGGS 1962	BERNARD 1964	BOUSSER 1966
Adénopathie			
F. Lymphoblastique	76 %	58 %	41 %
F. Myéloblastique	47 %	39 %	29 %
Splénomégalie			
F. Lymphoblastique	86 %	57 %	66 %
F. Myéloblastique	60 %	36 %	26 %
Hépatomégalie			
F. Lymphoblastique	74 %		16 %
F. Myéloblastique	54 %		14 %

En résumé, à la lumière de notre statistique, le tableau clinique de début de la leucémie aiguë apparaît peu différent du tableau décrit dans les publications du même genre.

Hémorragies, état infectieux, atteinte de l'état général sont les 3 manifestations cliniques les plus importantes. Actuellement elles paraissent en général moins dramatiques que dans les descriptions historiques.

CHAPITRE III

BILAN BIOLOGIQUE A LA MÊME PÉRIODE

1) Etat sanguin périphérique.

Globules rouges. L'anémie.

Globules blancs. Chiffre leucocytaire.

Envahissement leucoblastique.

Plaquettes. La Trombopénie.

Rapport avec les hémorragies.

2) État de la moelle hématopoïétique.

Nécessité du myélogramme.

Richesse ou pauvreté médullaire.

Caractère de l'envahissement blastique.

3) Autres éléments biologiques.

Electrophorèse initiale.

Allergie tuberculinique.

Anomalies du bilan de coagulation.

1) ÉTAT SANGUIN PÉRIPHÉRIQUE.

a) LES GLOBULES ROUGES.

- 43 formes indifférenciées.
- 16 formes promyélocytaires.
- 8 formes monoblastiques.

Dans 420 observations le chiffre des globules rouges, au moment du diagnostic, est connu de façon précise.

La fréquence de l'anémie est considérable comme le montre le tableau I.

5,5 % seulement des malades ont un chiffre normal, supérieur à 4 millions par MM3.

Parmi ces 420 dossiers on compte :

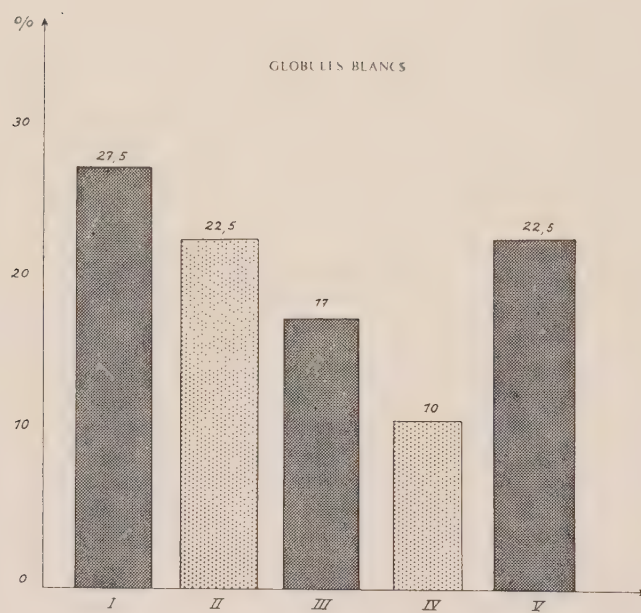
- 238 formes myéloblastiques.
- 115 formes lymphoblastiques.

Tableau n° 1

Globules rouges	Nombre	Pourcentage
Moins de 1 million	10	2,50 %
Moins de 1 à 2 millions	119	28,25 %
Moins de 2 à 3 millions	186	44,25 %
Moins de 3 à 4 millions	82	19,50 %
Plus de 4 millions	23	5,50 %
Total:	420	100 %

Le tableau 2 indique l'importance selon le type cytologique

Type cytologique	Myéloblastique	Lymphoblastique	Indifférencié	Promyélocytaire	Monoblastique
Moins de 1 million	7	3			
Pourcentage	3 %	2,5 %			
De 1 à 2 millions	70	31	13	5	
Pourcentage	22,5 %	27 %	30,25 %	31,25 %	
De 2 à 3 millions	103	49	20	10	4
Pourcentage	43 %	42,5 %	46,5 %	62,25 %	50 %
De 3 à 4 millions	45	24	8	1	4
Pourcentage	19 %	21 %	18,5 %	6,25 %	50 %
Plus de 4 millions	13	8	2		
Pourcentage	5,5 %	7 %	4,75 %		
TOTAL	238 100 %	115 100 %	43 100 %	16 100 %	8 100 %



Valeur pronostic de l'anémie.

C'est plus l'existence de l'anémie que son importance qui paraît avoir une valeur pronostic péjorative.

L'étude des courbes de survie en fonction des différents groupes:

129 cas: groupe I, anémie inférieure à 2 millions de globules rouges par MM3,

186 cas: groupe II, anémie comprise entre 2 et 3 millions de globules rouges par MM3,

82 cas: groupe III, anémie comprise entre 3 et 4 millions de globules rouges par MM3,

23 cas: groupe IV, globules rouges en nombre supérieur à 4 millions par MM3,

ne montre pas de différence nette de la médiane de survie, comprise entre 2 mois 1/2 et 3 mois pour les 3 premiers groupes, alors que cette médiane est de 5 mois dans le groupe IV ne comportant pas d'anémie.

Le nombre de survivants au 12^e mois d'évolution est le suivant:

Groupe I, 10,5 % = 13 malades.

Groupe II, 11,5 % = 22 malades.

Groupe III, 12 % = 10 malades.

Groupe IV, 17,5 % = 4 malades.

b) LES GLOBULES BLANCS.

Le chiffre leucocytaire ainsi que la formule sanguine au moment du diagnostic, sont connus chez 424 malades:

236 présentent une forme myéloblastique.

112 présentent une forme lymphoblastique.

46 présentent une forme indifférenciée.

19 présentent une forme promyélocytaire.

11 présentent une forme monoblastique.

Pour les globules blancs, 2 points sont à étudier:

Le chiffre leucocytaire: leucopénie, nombre normal ou nombre élevé, subleucémique ou franchement leucémique.

Le degré d'envahissement de la formule leucocytaire:

massif, supérieur à 50 %,

modéré, compris entre 10 et 50 %,

faible ou absent: inférieur à 10 %.

2 tableaux exposent les résultats trouvés.

1) Le chiffre leucocytaire:

voir graphique ci-contre

Groupe I, moins de 4 000 globules blancs par MM3,
117 27,5. %

Groupe II, de 4 à 10 000 globules blancs par MM3,
95 22,5. %

Groupe III, de 10 à 25 000 globules blancs par MM3,
72 17. %

Groupe IV, de 25 à 50 000 globules blancs par MM3,
45 10,5. %

Groupe V, plus de 50 000 globules blancs par MM3,
95 22,5. %

Dans le groupe I, 41 malades avaient moins de 2 000 globules blancs.

Dans le groupe V, 37 malades avaient plus de 100 000 globules blancs.

2) Degré d'envahissement leucoblastique périphérique.

— 1) Tableau général n° 2

	Massif	Modéré	Faible
Groupe I	11	23	83
Groupe II	39	26	30
Groupe III	42	21	9
Groupe IV	33	8	4
Groupe V	87	6	2
Total	212	84	128

On voit assez nettement par le tableau ci-dessus que l'envahissement leucoblastique de la formule va de pair avec la prolifération leucocytaire de type leucémique.

— 2) Envahissement étudié en fonction du type cytologique.

L'envahissement est le plus souvent massif dans les formes myéloblastiques et lymphoblastiques, alors que dans les 3 autres formes, il est plus souvent modéré ou faible.

Dans la forme lymphoblastique, un chiffre leucocytaire supérieur à 10 000 paraît correspondre toujours à un envahissement massif.

TYPE MYÉLOBLASTIQUE

	Massif	Modéré	Faible
Groupe I	7	13	43
Groupe II	21	13	11
Groupe III	18	10	8
Groupe IV	21	6	4
Groupe V	56	4	1
Total	123	46	67

TYPE LYMPHOBLASTIQUE

	Massif	Modéré	Faible
Groupe I	2	4	23
Groupe II	8	8	13
Groupe III	17	5	
Groupe IV	8		
Groupe V	22	2	
Total	57	19	36

TYPE INDIFFÉRENCIÉ

	Massif	Modéré	Faible
Groupe I	2	4	7
Groupe II	6	3	4
Groupe III	5	2	1
Groupe IV	3	2	
Groupe V	6		1
Total	22	11	13

TYPE PROMYÉLOCYTAIRE

	Massif	Modéré	Faible
Groupe I		1	8
Groupe II	4		1
Groupe III	1	3	
Groupe IV			
Groupe V	1		
Total	6	4	9

TYPE MONOBLASTIQUE

	Massif	Modéré	Faible
Groupe I		1	2
Groupe II		2	1
Groupe III	1	1	
Groupe IV	1		
Groupe V	2		
Total	4	4	3

Valeur pronostic du chiffre leucocytaire.

Semblent être péjoratifs aussi bien la leucopénie que le sang leucémique.

Les courbes de survie, en fonction des différents groupes de malades, classés selon le nombre des globules blancs, montrent des médianes de survie respectivement :

- Pour le groupe I : 2 mois.
- Pour le groupe II : 3 mois 15 jours.
- Pour le groupe III : 3 mois.
- Pour le groupe IV : 2 mois 15 jours.
- Pour le groupe V : 1 mois 15 jours.

c) LES PLAQUETTES.

395 fois, le chiffre des plaquettes lors du diagnostic est connu.

Ces 395 malades correspondent à :

- 219 formes myéloblastiques.
- 108 formes lymphoblastiques.
- 42 formes indifférenciées.
- 18 formes promyélocyaires.
- 8 formes monoblastiques.

En fonction du nombre de plaquettes, cinq groupes de malades sont distingués.

Tableau 1

Groupe I moins de 25 000 plaquettes	145	37 %
Groupe II de 25 à 50 000 plaquettes	100	25 %
Groupe III de 50 à 100 000 plaquettes	72	18 %
Groupe IV de 100 à 200 000 plaquettes	45	12 %
Groupe V plus de 200 000 plaquettes	33	8 %

On voit d'emblée la grande fréquence de la thrombopénie, pratiquement aussi souvent retrouvée que l'anémie.

8 % seulement des malades ont un taux de plaquettes normal lors du diagnostic.

En fonction du type cytologique, le chiffre plaquettaire est variable, comme le montre le tableau 2.

Tableau 2

CHIFFRE DES PLAQUETTES SELON LE TYPE CYTOLOGIQUE

Type cytologique		Myélo- blastique	Lympho- blastique	Indiffé- rencié	Promyélo- cytaire	Mono- blastique
Groupe I	Nombre	84	34	17	10	
	Pourcentage	38,25 %	31,5 %	40,5 %	55,5 %	
Groupe II	Nombre	60	24	9	5	2
	Pourcentage	27,5 %	22,25 %	21,5 %	28 %	25 %
Groupe III	Nombre	38	21	10	2	1
	Pourcentage	17,5 %	19,5 %	24 %	11 %	12,5 %
Groupe IV	Nombre	21	18	3		3
	Pourcentage	9,5 %	16,5 %	7 %		37,5 %
Groupe V	Nombre	16	11	3	1	2
	Pourcentage	7,25 %	10,25 %	7 %	5,5 %	25 %
TOTAL		219	108	42	18	8

La relation entre le chiffre plaquettaire et les hémorragies apparaît dans le tableau 3.

Tableau 3

HÉMORRAGIES EN FONCTION DU CHIFFRE DES PLAQUETTES ET DU TYPE CYTOLOGIQUE

Groupes	Myélo- blastique	Lympho- blastique	Indiffé- rencié	Promyélocy- taire	Mono- blastique	Total Hgies	%
Groupe I	48	23	14	10		95	65, 5
	84	34	17	10			
Groupe II	30	14	5	5	1	55	55 %
	60	24	9	5	2		
Groupe III	22	6	4	2	1	35	48,5 %
	38	21	10	2	1		
Groupe IV	4	4	1	0	1	9	20 %
	21	18	13		3		
Groupe V	2	1	0	1	0	4	12 %
	16	11	3	1	2		

En gras : le nombre total des cas.

En romain : le nombre d'hémorragies.

La répartition des cas selon les formes cytologiques permet de constater (tableau 2) une fréquence semblable de la thrombopénie.

Le chiffre plaquettaire apparaît cependant moins abaissé dans la forme monoblastique.

Les thrombopénies sévères, c'est-à-dire inférieures à 50 000 plaquettes par MM3 semblent légèrement moins fréquentes dans la forme lymphoblastique.

Le tableau 3 montre les rapports existant entre les hémorragies et le chiffre plaquettaire, en fonction du type cytologique (60).

On constate :

— que si les hémorragies sont plus fréquentes en cas de thrombopénies majeures (groupe I), 65,5 % d'hémorragies, elles ne sont cependant pas constantes,

— que des hémorragies peuvent se produire, beaucoup plus rarement, malgré un chiffre plaquettaire normal ou sub-normal.

— que la forme promyélocytaire, souvent fortement thrombopénique, est constamment hémorragique.

Valeur pronostic du chiffre plaquettaire.

Comme pour l'anémie, le thrombopénie ne paraît pas entraîner un pronostic très différent, quelque soit son importance.

Les médianes de survie sont en effet les suivantes :

- Groupe I, 2 mois 10 jours.
- Groupe II, 2 mois 20 jours.
- Groupe III, 2 mois 15 jours.
- Groupe IV, 3 mois.
- Groupe V, 2 mois 25 jours.

2) L'ÉTAT MÉDULLAIRE.

Celui-ci est connu grâce à la pratique systématique du myélogramme dès que le diagnostic de leucémie aiguë est évoqué.

L'étude cytologique de la moelle hématopoïétique est indispensable et nécessaire pour porter le diagnostic de leucémie aiguë; elle seule permet de définir le type cytologique (112), (107), (108), (3).

1) Myéloblastique, le plus fréquent dans notre statistique.

2) Promyélocytaire, qui est une individualisation du précédent.

3) Monoblastique, le plus rare.

4) Lymphoblastique.

5) Les formes indifférenciées regroupent les formes jeunes hémocytoblastiques, et celles où le diagnostic cytologique est impossible.

Les examens cytochimiques ont rarement été pratiqués dans les cas rapportés ici, car ils ne sont largement utilisés que depuis un ou deux ans, ceci peut expliquer le contingent relativement important des formes indifférenciées.

L'étude cytologique met en évidence l'existence d'une prolifération leucoblastique dans la moelle hématopoïétique; elle en précise le type cytologique, elle met en évidence deux notions importantes :

La richesse ou la pauvreté de la moelle.

L'importance de l'envahissement leucoblastique : massif, modéré.

	Moelle riche	Moelle pauvre	Pas de renseigne- ments
Nombre de cas	280	115	61

Moelle	Envahissement massif	Envahissement modéré
	308	101

Dans 47 cas, le degré d'envahissement est inconnu.

3) AUTRES ÉLÉMENTS BIOLOGIQUES DU BILAN INITIAL.

a) L'ÉLECTROPHORÈSE SÉRIQUE INITIALE.

Celle-ci est assez systématiquement pratiquée depuis plusieurs années.

Le tableau suivant montre les principaux résultats.

Type cytologique	phorèse normale ↓	γ globuline ↑	γ globuline	↑ α et β
Myéloblastique	69	104	8	21
Lymphoblastique	39	26	2	23
Indifférencié	22	15		7
Promyélocytaire	5	3		1
Monoblastique	4	3		

BILAN DE COAGULATION INITIAL. (33)

Il existe assez souvent des perturbations du bilan de coagulation, même à la période initiale.

L'aspect du thromboélastogramme thrombopénique est extrêmement banal, expliqué par la très grande fréquence du déficit en plaquettes.

D'autres perturbations existent également.

a) BAISSSE DU TAUX DE PROTHROMBINE.

Dans 42 cas, il a été trouvé inférieur à 60 %. Il s'agissait dans la grande majorité, d'adultes, et 18 fois, un certain degré d'intoxication éthylique avait été relevé à l'interrogatoire.

Un facteur non leucémique explique donc en partie cette diminution.

b) ÉTAT FIBRINOLYTIQUE.

Un tel état de fibrinolyse biologique a été retrouvé 14 fois :

- 8 formes myéloblastiques.
- 3 formes lymphoblastiques.
- 1 forme monoblastique.
- 2 formes promyélocytaires.
- 1 forme indifférenciée.

Mais tous les malades n'ont pas eu de bilan complet au départ.

ÉTAT DE L'ALLERGIE TUBERCULINIQUE.

Un certain nombre de cuti-réactions tuberculiniques ont été pratiquées. Les résultats trouvés, du fait du nombre faible de malades ne permettent pas de conclusions fermes.

Age	cuti-réaction +	cuti-réaction —
20 à 30 ans	5	9
30 à 40 ans	11	8
40 à 50 ans	14	8
50 à 60 ans	9	9
plus de 60 ans	12	15
Total	51	49

Cette étude biologique statistique confirme donc :

— *L'importance et la fréquence de l'anémie.*

— *L'importance et la fréquence de la thrombopénie, assez précisément associée aux manifestations hémorragiques.*

— *Le caractère variable; leucopénique normal, subleucémique ou franchement leucémique de la leucocytose.*

— *Le parallélisme assez net entre l'importance de la leucocytose et l'importance de la leucoblastose.*

— *La fréquence de l'envahissement massif de la moelle osseuse*

— *La valeur pronostic relativement aléatoire, car minime de ces différentes données.*

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE I

ÉVOLUTION CLINIQUE

- 1) Manifestations cliniques au cours de l'évolution.

- 2) Manifestations cliniques et biologiques à la période terminale: la mort.

1) MANIFESTATIONS CLINIQUES AU COURS DE L'ÉVOLUTION.

La prolongation de la survie permet le développement de diverses manifestations pathologiques au cours de l'évolution de la Leucémie Aiguë.

Ces manifestations sont variables, les causes en sont nombreuses, s'intriquant souvent: l'analyse en est donc difficile. Il faut faire la part, en effet:

— du degré d'envahissement leucoblastique médullaire et extramédullaire,

— de la dépression possible des lignées rouges ou plaquettaires,

— de l'affaiblissement des moyens de défense, avec en particulier la diminution des éléments granuleux, entraînant souvent une majoration,

— du risque infectieux (137),

— de l'effet des médicaments dont la puissance a souvent pour corollaire l'aplasie.

a) LA FIÈVRE

Il s'agit d'un symptôme d'une extrême banalité.

En éliminant les évolutions foudroyantes (de moins de 15 jours) souvent fébriles, et l'hyperthermie fréquente à la phase terminale, on relève 911 épisodes fébrils, d'une durée supérieure à 3 jours, au cours de l'évolution des malades.

Il s'agit souvent d'une température à grande oscillation, mais elle peut être de tout type.

A cette fièvre, un traitement symptomatique, souvent efficace (corticoïde à haute ou plus haute dose, antiinflammatoires, antibiotiques) a d'emblée été opposé sans en chercher systématiquement l'étiologie. Ce n'est que depuis 2 à 3 ans que des bilans, principalement bactériologiques précis, complets, mais assez souvent décevants, sont pratiqués lors des épisodes fébrils. L'origine exacte de la fièvre chez ces malades reste cependant difficile à préciser.

Quoiqu'il en soit, un certain nombre de données peuvent être retirées de l'étude de 377 dossiers (79

sont morts en moins de 15 jours) à partir des données cliniques, radiologiques, hématologiques et biologiques existantes.

Clinique.

Devant une hyperthermie, l'examen clinique découvre des manifestations qui peuvent contribuer à expliquer la température.

301 fois existent des manifestations de la sphère O.R.L.: rarement otites, sinusites, rhinites, beaucoup plus souvent angines banales, rouges ou parfois ulcéro nécrotiques; on trouve aussi assez fréquemment des gingivites, des infections dentaires.

112 fois, ce sont des manifestations pulmonaires qui prédominent: toux, essoufflement, signes auscultatoires, de type bronchique ou plus rarement de type pneumonique ou pleural.

Dans 38 cas, il existe en outre des manifestations radiologiques.

48 fois, on trouve des phénomènes urinaires: cystites, pyuries, mais aussi douleurs rénales et 11 fois, réalisation d'une scène de type colique néphrétique avec uricémie nettement élevée dans 1 cas.

41 fois existent des signes cutanés.

7 fois des leucémides, le plus souvent abcès, anthrax, voire pyodermite.

39 fois, lors de l'examen, le malade accuse des douleurs abdominales, avec ballonnement et parfois ventre tendu; une ulcération anorectale existe dans un cas.

22 fois, il existe un tableau méningé que nous étudierons plus loin.

12 fois enfin, chez des enfants, existe une maladie infectieuse:

— Oreillons	4 cas
— Coqueluche	2 cas
— Varicelle	4 cas.

Dans le reste des cas, l'examen clinique n'apporte aucun élément pouvant expliquer la fièvre.

Données hématologiques.

L'état médullaire lors de ces épisodes fébrils ne peut être rapporté précisément.

Plus intéressante est l'étude du chiffre des leucocytes et du taux des leucoblastes dans le sang périphérique.

443 fois, le nombre des globules blancs est supérieur à 4 000 avec un chiffre de leucoblastes très souvent supérieur à 25 %.

48 fois cependant, il existe une formule sanguine pratiquement normale.

264 fois, il existe moins de 4 000 globules blancs : la fréquence des leucoblastes périphériques est moindre, ainsi que leur taux.

179 fois, il existe une hypoplasie, voire une aplasie nette, le nombre des globules blancs étant inférieur à 1500.

Alors fréquemment, il n'y a pas de leucoblastes.

Il faut noter qu'anémie et thrombopénie sont souvent associées, surtout si l'envahissement leucoblastique est important, ou au contraire si l'aplasie est nette.

Données bactériologiques.

Elles sont diverses :

— *Prélèvements de gorge* : 163 furent faits

- 22 mycoses (candida) furent découvertes, dont 14 depuis 1965 (68).

Des microbes pathogènes furent trouvés 96 fois :

31 fois des streptocoques

32 fois des staphylocoques

18 fois des entérocoques

15 fois des microbes variés.

— *Prélèvements cutanés* : 12 fois le pus examiné contenait des staphylocoques.

— L'examen urinaire a montré :

- 51 fois des entérocoques ou des colibacilles.

— La coproculture n'a que rarement apporté des éléments intéressants.

— L'hémoculture fut positive 50 fois.

Le traitement. La diminution de la température fut obtenue souvent par l'association à la chimiothérapie dans les cas d'envahissements, de corticoïde, d'anti-inflammatoires et d'antibiotiques.

Dans d'autres cas, l'arrêt des antimitotiques, les corticoïdes à hautes doses, les transfusions (de globules blancs en particulier), permettent d'obtenir une normalisation.

A noter que dans 11 cas, la normalisation de la température ne fut obtenue qu'après l'utilisation de chimiothérapie antituberculeuse, alors qu'il n'existait que dans 6 cas, des signes de bacillose.

Il ne semble pas qu'il soit possible à partir de ces éléments, de distinguer nettement à partir de l'âge du type cytologique des formes particulières.

Plus que l'âge ou le type cytologique importent :

— La durée d'évolution

— l'état sanguin

— et aussi le traitement.

b) LES SEPTICÉMIES (17).

Bien que s'intégrant dans un contexte hautement fébrile, elles nécessitent une étude particulière.

Chez 50 malades, l'hémoculture fut positive (28).

16 cas furent découverts de 1958 à 1965, 34 cas depuis.

Cette élévation s'explique peut-être plus facilement par le nombre et la répétition des hémocultures faites systématiquement (dans un cas, le germe ne poussa qu'à la 8^e hémoculture), depuis deux ans que par une véritable augmentation de la fréquence des septicémies favorisées par le plus grand nombre des aplasies thérapeutiques, il s'agit de :

23 formes myéloblastiques

12 formes lymphoblastiques

5 formes promyélocyaires

6 formes indifférenciées

4 formes monoblastiques.

6 fois la guérison peut être obtenue par une antibiothérapie adaptée.

44 fois, il s'est agi d'une évolution terminale (le résultat de la culture n'étant connu qu'après la mort du malade).

Les germes en cause furent :

19 fois le colibacille

12 fois le staphylocoque

9 fois pyocyanique

2 fois Klebsiella

1 fois Moraxella

1 fois streptocoque

6 fois X.

2 fois la ponction lombaire était purulente.

Il s'agissait pratiquement toujours: de malades en aplasie, le plus souvent post thérapeutique, (46 malades).

c) LES LOCALISATIONS NEUROMÉNINGÉES.

Il existe 29 localisations neuroméningées, soit un taux global de 6,3 %.

Ce pourcentage inférieur à celui de plusieurs séries de malades (Jean Bernard notamment): 15,7 % pour 232 malades, peut s'expliquer par:

— L'absence de contrôle du liquide céphalo-rachidien, fait systématiquement et régulièrement au cours de l'évolution de la maladie, qui révélerait assez souvent un envahissement leucoblastique méningé latent.

— Le fait que chez un certain nombre de malades, le plus souvent à la période terminale, on ne jugea pas nécessaire de pratiquer une ponction lombaire, devant des signes méningés (126).

— 1) Le tableau I montre la répartition des cas suivant le type cytologique et l'âge (enfant ou adulte).

Comme il est classique, la fréquence en est plus grande chez l'enfant:

— 10 cas sur 81 enfants, soit 12 %.

que chez l'adulte:

— 19 cas sur 375 adultes, soit 5 %.

Comme il est normal également, on trouve une prépondérance très nette des formes lymphoblastiques chez l'enfant 8/10, alors que chez l'adulte, les formes myéloblastiques ont une fréquence égale.

Tableau I

	Total	Adultes	Enfants
Forme lymphoblastique	17	9	8
Forme myéloblastique	10	9	1
Forme indifférenciée	2	1	1
Total	29	19	10

— 2) La distribution en fonction du sexe ne montre aucune différence nette,

— 10 hommes pour 9 femmes pour les adultes.

— 6 garçons pour 4 filles pour les enfants.

d) Date de survenue au cours de l'évolution (115).

1° Dans 4 cas, l'envahissement méningé leucoblastique fut découvert en même temps qu'était porté le diagnostic de leucémie. Il s'agissait les 4 fois de forme myéloblastique, chez des adultes.

2° Dans les autres cas, l'atteinte neuroméningée fut reconnue au bout d'un temps variable:

Dans les 2 formes indifférenciées entre le 18^e et le 24^e mois d'évolution.

Dans les 6 autres formes myéloblastiques:

— 3 fois dans les 6 premiers mois.

— 2 fois entre le 6^e et le 12^e mois.

— 1 fois après une année d'évolution.

Dans les formes lymphoblastiques.

— 10 fois du 6^e au 12^e mois.

— 3 fois du 12^e au 18^e mois.

— 3 fois du 18^e au 24^e mois.

— 1 fois après 4 ans.

Dans les 2 formes indifférenciées, la première rechute médullaire était contemporaine de la localisation céphalo-rachidienne.

Dans les formes myéloblastiques, 3 fois, cette atteinte survient en même temps que la première rechute, 3 fois au cours d'une évolution, ou la rémission ne peut être obtenue.

Dans les formes lymphoblastiques qui présentèrent toutes, sauf 3, des rémissions complètes:

— l'atteinte méningée apparut 3 fois isolée, au cours d'une rémission,

— 15 fois (dont 6 récurrences méningées) en même temps qu'une rechute médullaire,

— 4 fois au cours d'une période de non rémission.

Durée totale de survie des 29 cas: cette durée varie de 5 jours à 6 ans.

— La médiane de survie globale s'établit à 9 mois.

— Celle des adultes est de 6 mois 1/2.

— Celle des enfants est de 14 mois 1/2.

En fonction du type cytologique, les médianes de survie sont les suivantes:

— Forme myéloblastique, 4 mois 5 jours pour 10 cas.

— Forme lymphoblastique, 15 mois pour 17 cas.

— 4) Aspects cliniques des localisations leucoblastiques neuroméningées.

Le tableau clinique est le plus souvent évocateur de l'atteinte méningée.

La céphalée est le signe clinique d'appel le plus fréquent.

D'autres atteintes neurologiques, sont parfois associées:

— 5 fois une paralysie faciale.

— 2 fois une diplégie faciale.

— 4 fois sciatalgies ou curalgies intenses étaient au premier plan de la scène clinique.

— 1 fois, il existait une paralysie du moteur oculaire commun droit.

— 2 fois, des troubles visuels nets, notamment, trouble de la vision colorée,

— 1 fois, mouvements anormaux de type choréique.

— 5) Évolution de la localisation neuroméningée (119).

Le fond d'œil: 3 cas d'œdème papillaire, l'électro-encéphalogramme montrait 5 fois des anomalies.

Evolution de la localisation neuroméningée (119).

Dans 15 cas, l'évolution se fit rapidement vers l'aggravation et la mort.

Outre les 4 formes myéloblastiques où la méningite fut découverte au moment du diagnostic, il s'agit de 2 formes indifférenciées, 4 autres formes myéloblastiques et 5 formes lymphoblastiques.

— 2 ne reçurent aucun traitement.

— 6 reçurent une seule injection de méthotrexate.

— 4 reçurent 2 injections.

— 3 reçurent 3 injections.

Par contre dans 14 cas, le méthotrexate intrarachidien entraîna une guérison clinique et une normalisation du liquide céphalo-rachidien.

6 injections à 2 ou 3 jours d'intervalle, de méthotrexate intrarachidien furent nécessaires en moyenne.

Dans un cas la normalisation liquidienne fut obtenue après la 2^e injection.

5 fois, il exista une rechute survenant de 1 à 5 mois après la première atteinte; il s'agissait alors toujours de forme lymphoblastique, 3 fois une normalisation fut encore obtenue.

d) L'ICTÈRE AU COURS DES LEUCÉMIES AIGUES.

18 malades sur 456, présentèrent un ictère, soit un pourcentage de 4 %, légèrement supérieur à celui (2,5 %) rapporté par Leconte, dans sa thèse (1961) en se basant sur l'étude de 210 observations.

L'étude en est complexe:

— Ictère viral?

— Ictère post transfusionnel?

— Ictère médicamenteux?

— Infiltration leucoblastique hépatique?

— ou cause plus banale? Il est bien difficile de trancher, car bien souvent n'a pu être fait un bilan précis.

ICTÈRE

	Total	Adultes	Enfants
Forme lymphoblastique	10	7	3
Forme myéloblastique	5	3	2
Forme indifférenciée	3	3	
Total	18	13	5

Le tableau montre la répartition des 18 cas en fonction de l'âge et du type cytologique.

Le pourcentage de 6 % chez l'enfant n'est pas significativement différent de celui trouvé chez les adultes 3,4 %.

La répartition selon le sexe montre une légère prépondérance masculine.

— 10 hommes pour 3 femmes.

— 2 garçons pour 3 filles.

Dans 2 cas, le type en était rétionnel et dans 2 autres cas cytolytique.

L'évolution de la leucémie fut toujours très rapide entre 5 et 30 jours de survie; l'étude biologique resta ainsi très incomplète.

Les autres cas d'ictère firent partie des manifestations terminales de la leucémie, après des évolutions dont la durée s'étageait de 2 à 19 mois, avec une durée médiane de 4 mois.

- 2 fois existaient des signes d'hémolyse.
- 5 fois l'ictère apparaissait de type mixte.

Dans un cas un état fibrinolytique net était associé.

Dans un cas, une septicémie à streptocoque, et dans un cas une méningite purulente avec septicémie étaient au premier plan.

e) LOCALISATIONS TESTICULAIRES.

On relève 15 cas:

— 8 fois chez des enfants, il s'agit toujours de forme lymphoblastique.

— 7 fois chez des adultes: 4 formes myéloblastiques, 1 forme lymphoblastique, 2 formes indifférenciées.

La symptomatologie en est bruyante en général chez l'adulte.

La radiothérapie anti-inflammatoire fut pratiquée 8 fois avec succès, 1 enfant subit une castration.

Dans 4 cas, la localisation testiculaire était associée à une localisation méningée, annonçant simultanément une rechute.

Dans 3 autres cas, l'atteinte testiculaire était le principal signe clinique témoignant d'une rechute.

Dans les autres cas, c'est en dehors d'une période de rémission que l'atteinte testiculaire apparut.

f) MANIFESTATIONS DIVERSES.

Atteintes cutanées.

Chez 19 malades apparurent des leucémides.

Il s'agissait de 14 adultes
5 enfants.

— Cytologiquement, ces 19 malades se répartissaient en 12 formes myéloblastiques, 4 formes lymphoblastiques, 2 formes indifférenciées et une forme monoblastique.

Douleurs osseuses.

Dans 47 observations, les malades se sont plaint de douleurs, le plus souvent vertébrales, parfois au niveau des épaules ou des genoux.

Dans 35 cas, une corticothérapie récente pouvait éventuellement avoir sa part dans le déclenchement des douleurs.

Dans 8 cas, les douleurs furent améliorées par une ou plusieurs transfusions sanguines, comme cela est classique.

Dans 6 cas, il existait des signes radiologiques: décalcification plus ou moins diffuse ou au contraire localisée; dans un cas existait un aspect évoquant nettement la tumeur d'Edwing.

2) LA MORT.

Les causes exactes de la mort, dans la leucémie aiguë sont très difficiles à préciser (90).

Plusieurs publications récentes, notamment celle de Freireich, très documentée, ont essayé d'éclaircir cette question (56) (73).

Dans notre étude, 385 dossiers ont été examinés, de malades morts dans le service.

- 99 cas sont des formes lymphoblastiques.
- 179 cas sont des formes myéloblastiques.
- 18 cas sont des formes promyélocyaires.
- 39 cas sont des formes indifférenciées.
- 7 cas sont des formes monoblastiques.

Assez souvent, manquent des examens (ponction lombaire, prises de sang diverses) visant à confirmer une impression clinique. Ceux-ci n'ont pas été imposés systématiquement aux malades, à la période ultime.

Très rares ont été aussi les vérifications anatomiques: pour des raisons de règlement financier, les corps quittent rapidement l'hôpital (19).

Les données réunies sont par conséquent essentiellement cliniques et hématologiques.

a) ALLURE CLINIQUE, A LA PÉRIODE TERMINALE.

2 types de manifestations se partagent la scène clinique:

- L'hyperthermie.
- Les hémorragies,

sans être cependant capables à elles seules d'expliquer la mort.

L'hyperthermie.

— 308 malades présentent une température élevée, avec une atteinte importante de l'état général.

— 200 fois sont notés des signes buccaux pharyngés (gingivite, angine). Il existe plus rarement des signes pulmonaires ou cutanés.

— 46 fois, un germe fut mis en évidence par l'hémoculture.

— La culture d'un prélèvement de gorge sur milieu de Sabouraud authentifia 17 mycoses (candida).

5 lymphoblastiques.

9 myéloblastiques.

1 indifférenciée.

2 monoblastiques.

Toutes découvertes en 1966 et 1967, où les traitements en général ont été plus intenses.

FRÉQUENCE DE L'INFECTION AU STADE TERMINAL

	Lymphoblastique	Myéloblastique	Indifférenciée	Monoblastique	Promyélocytaire
Total	99	222	39	7	18
Etat infectieux	79	182	25	7	15

DIFFÉRENCIATION SELON LE TRAITEMENT REÇU

	inf.	Total	Inf.	Total	Inf.	Total	Inf.	Total	Inf.	Total
Pas de traitement	4	5	39	45	6	10			6	8
Corticoïde	13	20	33	48	4	6			4	4
Corticoïde et purinéthol	29	36	44	59	7	15				
Biochimiothérapie diverse	12	15	43	46	3	3	2	2	4	5
Polichimiothérapie	21	23	23	24	5	5	5	5	1	1

Sans être prouvée dans tous les cas, l'infection localisée ou généralisée apparaît donc comme un facteur capital.

Des études précises, récentes, mettent d'ailleurs bien en évidence son importance.

Cependant, dans certains cas, à la période ultime, il est possible qu'un dérèglement du système neuro-végétatif majeure l'hyperthermie.

Les 2 tableaux ci-dessus indiquent précisément la fréquence de l'infection, à la période terminale dans les différentes formes cytologiques, globalement, et en fonction du traitement administré.

L'infection est fréquente dans toutes les formes, mais pratiquement constante dans les formes monoblastiques et promyélocytaires.

Elle semblent plus fréquente, depuis que des traitements importants, polychimiothérapiques sont administrés. La plus grande fréquence, comme nous le verrons plus loin, d'une hypoplasie ou d'une aplasie médullaire chez ces malades explique cette majoration.

Les hémorragies.

228 malades présentent des signes hémorragiques à la période terminale.

Il s'agit :

— 210 fois d'un purpura ou de pétéchies.

— 187 fois d'hémorragies dans la sphère O.R.L. (gingivorragie, épistaxis, otorragie palpébrales).

— 32 fois d'hématuries.

— 23 fois ce sont des hémoptysies ou hématomèses.

- 19 fois des hémorragies génitales.
- 15 fois des hémorragies intestinales.

Par ailleurs, dans 46 cas existait un tableau méningé d'installation brutale, parfois associé à des déficits neurologiques qui évoque fortement l'hémorragie méningée ou cérébroméningée.

Dans 2 cas, un liquide céphalo-rachidien sanglant confirme cette impression. Il faut noter cependant

que les manifestations hémorragiques réalisent rarement des tableaux massifs, cataclysmiques, fréquemment rencontrées avant l'utilisation des corticoïdes.

Les tableaux suivants montrent la fréquence des hémorragies dans les différentes formes cytologiques et suivant les traitements reçus.

La constance des hémorragies dans la forme promyélocytaire est remarquable.

FRÉQUENCE DES HÉMORRAGIES AU STADE TERMINAL

	Lymphoblastique	Myéloblastique	Indifférenciée	Monoblastique	Promyélocytaire
Total	99	222	39	7	18
Hémorragies	65	122	21	3	17

VARIATION SELON LE TRAITEMENT REÇU PENDANT L'ÉVOLUTION

	Lymphoblastique		Myéloblastique		Indifférenciée		Monoblastique		Promyélocytaire	
	Hgies	Total	Hgies	Total	Hgies	Total	Hgies	Total	Hgies	Total
Pas de traitement	4	5	34	45	6	10			8	8
Corticoïde	14	20	27	48	4	4			4	4
Corticoïde et Purinéthol	22	36	29	59	7	7				
Biochimiothérapie diverse	9	15	22	46	2	3	1	2	4	5
Polichimiothérapie	16	23	10	24	2	5	2	5	1	1

b) ASPECT HÉMATOLOGIQUE.

I) *L'anémie est pratiquement constante.*

Dans 12 cas seulement, le chiffre des globules rouges est supérieur à 3 millions par MM3.

II) *Deux catégories sont distinguées dans l'étude des globules blancs.*

Groupe I.

Globules blancs inférieur à 1 500: état hypoplasique ou franchement aplasique, le nombre des leucoblastes dans la formule étant faible, absent ou rarement important.

Groupe II.

Globules blancs supérieur à 1 500 pouvant atteindre le chiffre de 120 000; en ce cas, l'envahissement leucoblastique est beaucoup plus fréquent, massif parfois.

382 cas sont rapportés:

99 lymphoblastiques.

219 myéloblastiques.

39 indifférenciés.

18 promyélocytaires.

7 monoblastiques.

1) Globalement *Groupe I*, 142 cas dont 61 présentent un envahissement moyen ou absent.

Les 2 tableaux suivants montrent la distribution de ces 2 groupes suivant les formes cytologiques et surtout les traitements.

2) *Groupe II*. 240 cas dont 201 présentent des leucoblastes périphériques, dans 170 cas, leur taux est supérieur à 50 %.

INFLUENCE DU TRAITEMENT SUR L'ÉTAT DES GLOBULES BLANCS A LA PÉRIODE TERMINALE

	Groupe I	Groupe II	Total
Pas de traitement	17 (9 Blastiques)	57	68
Corticoïde	17 (5 Blastiques)	61	78
Corticoïde purinéthol	44 (12 Blastiques)	66	110
Mono ou Biochimiothérapie diverse	32 (17 Blastiques)	35	67
Polychimiothérapie	38 (18 Blastiques)	21	59
	142	240	382

Nombre de G.B. à la période terminale en fonction du type cytologique leucoblastique de la formule

G.B. Périphérique	Groupe I	Groupe II	Total
Forme lymphoblastique	38	61	99
Forme myéloblastique	73	146	219
Forme indifférenciée	20	19	39
Forme promyélocytaire	6	12	18
Forme monoblastique	5	2	7

On s'aperçoit que le groupe II est prépondérant chez les malades n'ayant pas reçu de traitement, et lorsque les malades n'ont reçu que des corticoïdes, alors que le pourcentage des malades mourants aplasique ou hypoplasique croît avec l'importance des traitements chimiothérapiques.

3) L'étude de la durée d'évolution des 2 groupes donnent les résultats suivants:

Médiane de survie, calculée dans ces 2 groupes

	Groupe I 80 jours	Groupe II 65 jours
Médiane globale		
Type cytologique		
— Lymphoblastique	9 mois	6 mois
— Myéloblastique	2 mois	1 mois 10 j.
— Indifférencié	3 mois	1 mois
— Promyélocytaire	10 jours	10 jours
— Monoblastique	2 mois 1/2	1 mois

Le groupe I est supérieur au groupe II chez les malades ayant reçu une polychimiothérapie.

Une telle constatation est importante sur le plan thérapeutique (131).

c) LES PLAQUETTES.

La thrombopénie est assez habituelle au stade terminal.

Dans les 228 cas, où il existait des hémorragies, le chiffre des plaquettes était toujours inférieur à 50 000, et 149 fois inférieur à 25 000.

Dans les 154 cas restants, 29 fois seulement le chiffre des plaquettes était supérieur à 100 000, et compris entre 100 et 150 000.

Par contre, il était noté 72 fois un chiffre inférieur à 50 000, sans hémorragies évidentes.

En somme, il ressort de l'étude statistique de l'évolution clinique des leucémies aiguës, certains points importants:

— la fréquence des manifestations infectieuses ou probablement infectieuses, tout au long de l'évolution et jusqu'à la période terminale. Ceci implique par conséquent une surveillance et des soins actifs d'autant que le risque infectieux apparaît plus important encore avec les traitements récents, en raison de l'hypoplasie médullaire induite.

— les hémorragies restent le 2^e symptôme fréquent; elles sont bien plus souvent jugulées, mais il est probable que l'hémorragie méningée ou cérébro-méningée reste une façon de mourir fréquente du leucémique.

— Si nous n'avons pas encore dans notre statistique un pourcentage important de localisation neuroméningée, on peut penser que dans les années qui viennent cette localisation sera recherchée et mise en évidence plus fréquemment.

CHAPITRE II

ÉVOLUTION THÉRAPEUTIQUE

- 1) Généralités.
- 2) Moyens thérapeutiques.
 - a) Les moyens symptomatiques.
 - Sang et dérivés.
 - Corticoïdes.
 - b) Les antimitotiques.
 - a) 6 mercaptopurine.
 - b) Améthoptérine.
 - c) Leurocristine.
 - d) Cytosine arabinoside.
 - e) Méthyl glyoxal.
 - f) Rubidomycine.
 - c) Les traitements.
 - Groupes.
 - Récapitulation.
- 3) Évaluation des résultats.
 - a) Les rémissions.
 - b) La survie totale.

L'ÉVOLUTION THÉRAPEUTIQUE.

Il s'agit de la partie fondamentale de ce travail.

Elle comprend 2 parties:

I^{re} partie. Les moyens de lutte:

Ils se sont renforcés pendant les 10 dernières années, permettant la mise en œuvre de traitements progressivement plus actifs et efficaces.

II^e partie: Evaluation des résultats obtenus à Lyon pendant les 10 dernières années, cette évaluation étant faite *par l'étude et la comparaison des courbes de survie obtenues; par l'examen du nombre de rémissions obtenues*, et les caractères de celles-ci.

I^{re} PARTIE - LES MOYENS DE LUTTE.

1) GÉNÉRALITÉS.

Depuis 1958, la thérapeutique de la leucémie aiguë a, et particulièrement dans les 3 dernières années, beaucoup évolué.

Cette évolution est due:

— à l'enrichissement de l'arsenal thérapeutique, par la découverte et l'utilisation possible de multiples antimitotiques, dont l'administration est souvent plus judicieuse,

— aux progrès des techniques de réanimation hématologique qui permettent des traitements plus agressifs.

Actuellement, à la suite de nombreux et importants travaux expérimentaux, cliniques et statistiques (Skipper) s'opposent et s'associent à la fois deux grands types de traitement.

1°) Un traitement visant à l'éradication des cellules leucémiques: c'est poussé au maximum permis actuellement par les possibilités de la réanimation, l'évolution logique de la voie de recherche ouverte avec la découverte du premier antimitotique en 1948.

Les modalités en sont diverses.

— Le traitement préconisé par le Pr Mathé utilise successivement et systématiquement tous les moyens connus actuellement de destruction des cellules leucoblastiques en un protocole extrêmement sévère (101-102).

— La méthode dite « des réinductions » du Pr Jean Bernard se base sur des travaux surtout expérimentaux et statistiques: utilisation systématique (pendant la rémission) à intervalle calculé, de traitement semblable à celui ayant induit la rémission, mais plus modéré, cherchant peu à peu à tarir la prolifération leucoblastique, ou au moins à la maintenir au dessous d'un seuil minimum (78).

2°) A ce type de traitement, s'oppose et s'associe, plus qu'un véritable traitement, une autre conception, qui ne néglige pas l'importance des possibilités de destruction leucoblastique, mais qui fait appel aux capacités de résistance de l'hôte (89).

Les progrès des connaissances immunologiques, l'observation des survies prolongées et très prolongées permettent de penser qu'il s'agit d'une voie d'avenir (104).

Cependant nos possibilités d'action en ce domaine, restent encore actuellement au stade expérimental:

— Vaccin antileucoblastique.

— Essai de stimulation passive par le B.C.G. ou autres substances.

Il convient de noter cependant que l'effervescence thérapeutique actuelle, concerne principalement les formes lymphoblastiques de la maladie, les possibilités d'action thérapeutique, dans les formes myéloblastiques sont encore réduites.

Pendant ces 10 dernières années, le traitement de la leucémie aiguë s'est également, à Lyon, modifié, ou plutôt enrichi, car le principe du traitement est resté le même (34-111-123-128).

L'induction de la rémission est recherché par une association de prédnisone, dans la majorité des cas, à un cytotoxique.

En cas d'inefficacité et au fur et à mesure des possibilités d'utilisation, un autre cytotoxique est substitué ou associé jusqu'à obtenir si possible la rémission.

Celle-ci obtenue, le traitement d'entretien est resté un traitement économique, utilisant un seul cytotoxique, souvent le cytotoxique inducteur. La reprise selon les mêmes principes du traitement d'induction n'a eu lieu que lors des rechutes.

Pendant 10 ans, des traitements différents, progressivement plus complexes ont donc été mis en œuvre.

Après en avoir étudié les divers éléments, nous verrons les 5 groupes de traitements qui peuvent être individualisés.

2) MOYENS THÉRAPEUTIQUES.

a) LES MOYENS SYMPTOMATIQUES.

Le sang et ses dérivés tiennent une place capitale. Sang total ou concentré globulaire ont été utilisés pratiquement chez tous les malades.

Les transfusions ont été faites en fonction du chiffre globulaire.

Un malade a reçu près de 30 litres, au cours d'une évolution de 2 ans.

La plupart ont reçu une quantité de sang égale ou supérieure à 3 litres.

L'effet en a, dans l'ensemble, toujours été bénéfique, amélioration de l'état général, diminution très souvent des douleurs osseuses.

L'action reste toujours transitoire.

Des poussées fébriles sont les seuls incidents à noter lors des transfusions.

22 fois ont été réalisées des perfusions fibrinogène.

Elles ont donné lieu 6 fois à des tableaux de choc.

Nous n'insisterons pas ici sur les perfusions de concentré leuco-plaquettaire provenant soit de plusieurs donneurs, soit d'un donneur présentant une leucémie myéloïde.

Si celles-ci sont pratiquées depuis plusieurs années déjà, leur utilisation plus systématique ne date que d'une dizaine de mois.

Il en va de même des solutions plaquettaires données soit à titre préventif, soit curatif, et qui semble avoir permis de passer un cap difficile dans un certain nombre de cas (51-131-132-12).

10 malades ont reçu également dans la période récente des globulines (18) intraveineuses alors qu'ils étaient en phase aplasique. Si celles-ci ont été bien supportées dans l'ensemble, il est encore difficile de se prononcer avec justesse sur leur action.

Les corticoïdes (118).

Ils apparaissent très importants dans le cadre symptomatique, mais sont également actifs dans le cadre antileucémique associé aux antimétaboliques.

Leur utilisation a pratiquement été constante à une phase au moins de la leucémie.

Toujours d'emblée dans les formes lymphoblastiques, faisant appel à son action antileucémique, mais souvent, dès le début dans les formes myéloblastiques, où ils sont cependant plus souvent utilisés pour leur action symptomatique.

Mode d'administration.

La voie intraveineuse fut utilisée dans la majorité des cas: une injection ou plus souvent 2 injections par jour. Parfois cependant chez les jeunes enfants, ou au cours de traitement à domicile, la voie orale a été employée.

Produits utilisés.

C'est essentiellement la prédnisone et ses dérivés qui sont utilisés. Peu de différence est faite entre ces derniers, le plus important dans l'administration des corticoïdes est, en effet, la *posologie*.

Dès avant 1958, à Lyon de hautes doses de corticoïdes sont en effet utilisées, de l'ordre de 3 à 5 mg par kilo de poids.

De telles posologies paraissent pouvoir augmenter la fréquence des rémissions et l'action des antimétaboliques.

Jean Bernard a bien confirmé cette impression en montrant, dans les formes lymphoblastiques que tel ou tel antimétabolique (6 M.P. ou leucocristine) associé à la prédnisone à haute dose entraînait un pourcentage de rémissions nettement supérieur à celui obtenu avec des posologies moindres, employées dans plusieurs statistiques américaines.

Il faut noter cependant que certains auteurs restent hostiles à l'utilisation de fortes doses de corticoïdes (Witts).

INCIDENTS OU ACCIDENTS. (85).

Il n'apparaît pas que de hautes doses entraînent plus d'inconvénients que des posologies moindres.

Dans l'ensemble, les corticoïdes sont bien supportés.

1) *Les risques de surdosage.*

Il s'agit des troubles les plus fréquents, ils ont toujours regressé quand la diminution ou l'arrêt de l'administration a été possible.

On note 35 états cushingoides avec prise de poids excessive, bouffissure du visage, rarement grosses vergetures, ou modification très importante de la tension artérielle:

12 formes myéloblastiques.

23 formes lymphoblastiques dont 10 chez des enfants.

2) *Les troubles de la glycorégulation.*

6 cas ont présenté des perturbations notables de la glycémie avec glycosurie:

4 formes myéloblastiques.

1 forme lymphoblastique.

1 forme indifférenciée.

Dans 4 cas, l'insuline dût être utilisée, le diabète fut cependant toujours modéré et disparut dans 4 cas, avec la suspension du traitement.

L'âge moyen de ces 6 malades était de 49 ans, et il est probable qu'il existait chez eux une certaine prédisposition.

3) *Les troubles du comportement.*

Il en existe 3 cas, dont l'un présentait un terrain psychiatrique, antérieur:

— 2 femmes,

— 1 homme.

Il s'agissait dans les 3 cas d'épisode confusionnel avec période d'agitation entrecoupée de période de torpeur, ayant nécessité un arrêt du traitement.

2 fois celui-ci put ultérieurement être repris.

4) *L'intolérance gastrique.*

On en relève 5 cas, ayant nécessité l'arrêt du traitement:

— 3 formes myéloblastiques.

— 2 formes lymphoblastiques.

Dans 2 cas existaient radiologiquement des signes d'ulcère.

Par ailleurs 4 malades ayant des antécédents ulcéreux reçurent sans trouble, des corticoïdes.

5) *Les troubles divers.*

3 fois exista une acné importante et surinfectée.

3 fois des douleurs osseuses qui se calmèrent avec l'arrêt du traitement.

2 fois (1 forme myéloblastique, 1 forme lymphoblastique) des crises convulsives.

La tolérance fut donc dans l'ensemble excellente et les hautes doses administrées, remarquablement supportées.

On peut se poser la question de l'importance de la voie d'introduction (parentérale) des corticoïdes dans l'obtention de cette tolérance.

De nombreux auteurs en effet, utilisant en général des posologies moindres administrées alors per os le plus souvent, rapportent un nombre beaucoup plus important d'incidents ou d'accidents.

b) LES ANTIMITOTIQUES.

a) *La 6 mercaptopurine ou purinéthol.*

Découverte après les antifoliques, c'est Burchenal après les travaux de Hitchings et Elion qui l'utilisa le premier dès 1952. Elle reste toujours une arme de choix.

Ce fut l'antimitotique le plus utilisé à Lyon ces 10 dernières années: pratiquement seule de 1958 à 1963, associée aux autres antimitotiques depuis.

2 *circonstances d'utilisation.*

1°) *Comme traitement d'attaque* cherchant à obtenir une rémission.

En ce cas, elle fut toujours associée aux corticoïdes à haute dose.

La posologie habituelle est alors de 2,5 MG par kilo de poids par jour.

Son mode d'action est progressif, il faut un minimum de 3 semaines de traitement pour juger son effet.

2°) *Comme traitement d'entretien.*

C'est le plus fréquent des traitements d'entretien utilisés lorsqu'une rémission peut être obtenue.

En général, associée au début de cette période, avec des corticoïdes donnés à dose dégressive, elle est ensuite donnée seule.

La posologie, au cours des rémissions surtout dans les premières années était régressive tant que se prolongeait la rémission aboutissant à ne donner qu'un seul comprimé par jour, puis tous les 2 jours, et parfois moins fréquemment encore.

L'utilisation.

- 234 malades reçurent de la 6 M.P. :
 - 94 formes lymphoblastiques.
 - 108 formes myéloblastiques.
 - 4 formes monoblastiques.
 - 26 formes indifférenciées.
 - 2 formes promyélocytaires.

Dans 136 cas, la 6 M.P. fut le seul antimitotique utilisé, ces cas comprenant :

- 47 formes lymphoblastiques.
- 70 formes myéloblastiques.
- 19 formes indifférenciées.

Dans 33 cas, les malades reçurent un deuxième antimitotique.

- Il s'agissait de 16 formes lymphoblastiques :
 - 13 formes myéloblastiques.
 - 3 formes indifférenciées.
 - 1 forme promyélocytaire.

65 fois, la 6 M.P. entra dans le cadre d'un traitement chimiothérapique successif, soit :

- 31 formes lymphoblastiques.
- 25 formes myéloblastiques.
- 4 formes monoblastiques.
- 1 forme promyélocytaire.

Troubles, incidents, accidents imputables à la 6 M.P.

En général, elle fut fort bien supportée, son action hématopoïétique est le plus souvent progressive.

On note cependant, dans un cas, une chute brutale de plus de 100 000 à moins de 5 000 globules blancs, obtenue en 6 jours (82).

Dans 25 cas, où il existait initialement une leucopénie inférieure à 4 000, la dose fut plus faible, ou parfois interrompue pendant 10 à 15 jours, l'obtention de la rémission des 6 cas ne fut obtenue qu'après 60 jours de traitement.

Le risque d'hypoplasie reste minime. Dans 9 cas, devant une numération montrant un chiffre de globules blancs égal ou inférieur à 3 000 par MM3, l'administration de la 6 M.P. (d'entretien) fut interrompue et les corticoïdes furent en général repris.

On note que dans ces 9 cas, la rechute alors ne tarda pas, survenant 8 fois au bout d'un mois.

L'améthoptérine ou méthotrexate.

Ce fut le premier traitement chimiothérapique découvert, grace à Farber et Subba Row. Le méthotrexate agit comme antagoniste de l'acide folique, nécessaire à la croissance cellulaire.

- 115 malades reçurent du méthotrexate :
 - 56 formes myéloblastiques.
 - 40 formes lymphoblastiques.
 - 9 formes indifférenciées.
 - 6 formes monoblastiques.
 - 4 formes promyélocytaires.

Mode d'administration.

— 98 fois per os, la posologie est voisine de 0,1 MG par (kilo) de poids, équivalent à 2 à 3 comprimés par jour.

— 35 malades reçurent du méthotrexate par voie intraveineuse (122) ou intramusculaire (140).

La posologie variant entre 20 à 60 MG par semaine.

— 13 malades reçurent du méthotrexate à dose massive, associé à une perfusion 8 heures plus tard d'acide folique, son antagoniste biologique.

Il s'agissait de :

— 7 formes lymphoblastiques.

4 enfants: dans 3 cas, ce haut dosage permit l'obtention d'une 3^e rémission, dans un cas, il fut sans effet.

3 adultes: un échec,
une stabilisation,
une stabilisation brève.

Une forme indifférenciée:
une rémission complète fut obtenue, lors de la rechute, la reprise du traitement fut un échec.

Une forme monoblastique:
échec.

4 formes myéloblastiques:
un succès,
3 échecs.

Dans tous les cas, les résultats favorables ne furent obtenus qu'au prix d'une période aplasique délicate à traverser.

— *Méthotrexate intrarachidien* (37).

29 malades reçurent du méthotrexate intrarachidien en raison d'une atteinte neuroméningée.

La posologie en était de 0,1 MG par kilo de poids, et par injection après soustraction d'une quantité équivalente de liquide céphalo-rachidien.

Le rythme d'injection était de 2 à 3 par semaine, lors de la période aiguë.

Incidents, accidents.

Le Méthotrexate étant un analogue structural de l'acide folique, est par conséquent un antimétabolite des acides nucléiques dont on sait que les cellules en prolifération active ont un besoin particulièrement intense. Mais il est actif sur les cellules leucémiques, il détruit également les autres cellules en renouvellement rapide:

les cellules sanguines,
les cellules des épithéliums digestifs également.

Les troubles qu'entraîne le méthotrexate sont surtout digestifs et muqueux.

On relève:

42 atteintes buccales entraînant 22 fois la suspension du traitement; 11 fois il fut possible de reprendre le traitement.

Parmi ces 42 cas, 29 fois l'administration avait été orale, 13 fois intraveineuse.

10 malades présentèrent des douleurs abdominales; 1 malades a eu une hémorragie intestinale.

15 fois des malades traités avec du méthotrexate présentèrent une mycose buccale.

La leurocristine.

Employé pour la première fois par Karon en 1962 (80), le sulfate de vincristine est comme le velbé, extrait de la pervenche.

Elle fut utilisée chez 49 malades.

33 formes lymphoblastiques,
8 formes myéloblastiques,
7 formes monoblastiques,
1 forme indifférenciée.

Bien qu'il s'agisse d'un antimitotique extrêmement puissant, qui bien souvent est utilisé maintenant d'emblée lors du premier traitement, il n'a été utilisé chez ces 49 malades que lors des rechutes.

La posologie est progressive de 1 à 2 MG par M2 de surface corporelle. Son utilisation est hebdomadaire, par voie intraveineuse (105).

Forme lymphoblastique.

19 enfants et 14 adultes.

— 3 fois en association avec le purinéthol.

— 30 fois dans le cadre d'un traitement polychimiothérapique successif.

Chez l'enfant.

9 fois elle entraîna une 2^e rémission.

1 fois elle entraîna une 3^e rémission.

6 fois elle entraîna une stabilisation.

3 fois elle fut associée au Purinéthol lors du traitement d'entretien.

Chez l'adulte.

6 fois elle entraîna une rémission.

8 fois une stabilisation.

1 fois elle fut associée à la rubidomycine selon le protocole du Geka.

Forme myéloblastique.

— Chez 2 enfants, elle entraîna une stabilisation.

— Chez 6 adultes: 2 rémissions.

— 4 stabilisations assez brèves.

Forme monoblastique.

7 adultes reçurent de la vincristine.

Il y eut:

— 2 rémissions.

— 5 échecs.

Forme indifférenciée.

1 cas fut stabilisé.

Tolérance.

Il n'y a pas eu d'accident hématologique: ni leucopénie, ni thrombopénie majeure.

On note:

— 5 fois: diminution ou abolition des reflexes tendineux des membres inférieurs.

— 3 fois les malades se plaignent de fourmillements gênants.

— 2 fois de crampes douloureuses assez intenses.

— 1 fois il existait une paresse nette.

— 1 fois une crise de contracture.

— 1 fois une crise convulsive.

— 1 fois un ileus paralytique réversible.

— 1 fois une alopecie importante.

On voit donc que les incidents ont été essentiellement neurologiques, de type polynévritique (84).

La cytosine arabinoside.

De structure analogue à la cytidine qui possède chez l'homme comme chez l'animal des propriétés antitumorales et antivirales, les premiers essais thérapeutiques de ce médicament furent réalisés en 1962 par Talley, Vatkevicius, Henderson, Burke, Evans (72).

Utilisation.

Elle fut seulement utilisée à Lyon, chez 8 malades, toujours secondairement lors de rechute, dans le cadre du traitement polychimiothérapique successif.

5 formes myéloblastiques:

4 adultes,
1 enfant.

2 formes indifférenciées:

1 adulte,
1 enfant.

1 forme lymphoblastique.

Elle fut utilisée dans ces 8 cas, comme dernière arme possible après l'insuccès des autres antimitotiques.

4 fois son usage ne permit aucune prolongation de l'évolution.

1 forme myéloblastique, une seule injection.

2 autres formes myéloblastiques après un traitement de 5 jours, la mort se produisant dans les 15 jours suivants.

1 forme indifférenciée ayant eu également 5 jours de traitement.

4 fois, elle fut efficace.

2 formes myéloblastiques, après un traitement de 10 à 11 jours, eurent une stabilisation de 4 mois dans les 2 cas.

Les 2 autres cas (lymphoblastique et indifférenciée) eurent une stabilisation qui permit l'usage de méthotrexate massif et de rubidomycine qui entraînèrent une rémission complète.

Tolérance.

L'administration qui nécessite une perfusion continue, étalée sur 10 heures, est en elle-même relativement pénible.

Dans 2 cas, elle fut mal supportée: troubles digestifs, qui contrainquirent la poursuite du traitement.

Dans un cas, on note une amyotrophie quadri-cipitale.

Dans les 4 échecs, la mort survint: avec une moelle envahie et aplasique dans 2 cas, une moelle envahie dans les 2 autres cas.

Le méthylglyoxal bis guanyl hydrazone.

Les premiers essais en clinique humaine du méthylglyoxal ont été réalisés en 1961 par Regelson et Holland (124).

Il s'agit d'un corps de synthèse dont la structure est proche de celle de la décaméthylène di guanidine, actif dans les formes myéloblastiques.

79 malades reçurent du méthylglyoxal.

Forme myéloblastique, 54 cas:

49 adultes,
5 enfants.

Forme lymphoblastique, 7 cas:

4 adultes,
3 enfants.

Forme monoblastique, 8 cas:

tous adultes.

Forme indifférenciée, 5 cas:

4 adultes,
1 enfant.

Forme promyélocytaire, 5 cas:

tous adultes.

La posologie.

Elle varie de 100 à 200 MG par 24 heures et parfois par 48 heures.

L'administration en est toujours strictement intraveineuse.

L'utilisation.

Dans 11 cas, le méthylglyoxal fit partie du traitement d'induction.

- 2 fois en association aux corticoïdes.
- 5 fois en association avec le méthotrexate.
- 2 fois en association avec le purinéthol.
- 2 fois en association avec le purinéthol et le méthotrexate.

Dans les autres cas, il fut utilisé en traitement d'entretien, ou successivement sans permettre de rémission.

Tolérance (100).

La tolérance est bonne dans l'ensemble.

Dans 19 cas, il existe cependant des douleurs abdominales avec des troubles buccaux; 10 fois, du méthotrexate avait été également administré au malade.

Aucune nécrose cutanée ne fut signalée.

La rubidomycine.

Produit entrant dans la classe des antibiotiques, il s'agit d'un des produits les plus actifs découvert récemment en France et en Italie presque simultanément (13-59-106).

Utilisation.

34 malades reçurent ce produit dans la période étudiée. Depuis, son utilisation s'est largement généralisée.

Cytologiquement, il s'agit de :

- 16 formes myéloblastiques :
13 adultes,
3 enfants.
- 5 formes monoblastiques :
tous adultes.
- 11 formes lymphoblastiques :
8 adultes,
3 enfants.
- 2 formes indifférenciées :
tous adultes.

Le mode d'administration fut double :

- Soit cure de 5 jours de 250 à 300 MG au total.
- Soit une injection à 4 jours d'intervalle de 75 à 100 MG.

Elle fut donnée dans la plupart des cas, en fin d'évolution.

Forme myéloblastique.

- Elle entraîna 6 fois une rémission (134):
3 fois une première rémission.
3 fois une rémission itérative.

Chez les adultes, il y eut 7 échecs.

Une rémission et 2 échecs chez les enfants.

Forme lymphoblastique.

- 5 rémissions sur 8 furent obtenues chez les adultes.
1 rémission sur 3 chez les enfants.

Forme indifférenciée.

Une rémission et une stabilisation furent obtenues.

Forme monoblastique.

2 rémissions furent obtenues pour 3 échecs.

Tolérance.

Dans tous les cas, la rémission fut obtenue au prix d'un épisode aplasique.

Parmi les échecs, 4 cas moururent rapidement pendant cette même période.

Dans 2 cas, la mort fut liée à une atteinte cardiaque (vérifiée anatomiquement) (95) (129).

Dans 1 cas, une nécrose cutanée sévère existait.

En cas d'obtention de la rémission, la période dangereuse hypoplasique ou aplasique dura de 15 jours à 1 mois 1/2.

c) LES TRAITEMENTS.

Pour une étude analytique plus précise des résultats thérapeutiques, il est nécessaire de différencier un certain nombre de traitements appliqués aux 456 malades, sur cette période de 10 années.

Le premier groupe comprend les malades, qui du fait de la rapidité de l'évolution n'ont pu recevoir aucun traitement valable.

Le deuxième groupe est celui des malades n'ayant reçu que des corticoïdes. La majorité des malades provient des premières années de notre étude, les autres sont des malades dont la rapidité de l'évolution a interdit l'utilisation des antimétaboliques. Ils s'apparentent donc à notre premier groupe.

Le troisième groupe, assez homogène est celui formé par les malades n'ayant reçu que la 6 mercaptopurine comme antimétabolique tout au long de l'évolution (86).

Il s'agit de malades soignés essentiellement entre 1958 et 1963-1964.

Le quatrième groupe est un amalgame intermédiaire, comprenant des malades soignés entre 1960 et 1965, et qui reçurent un et parfois, deux antimétaboliques, dans de multiples combinaisons.

Le cinquième groupe comprend essentiellement des malades traités en 1965 et surtout en 1966 et 1967. Ils reçurent tous de 3 à 6 antimétaboliques au cours de leur évolution.

Un tableau récapitulatif termine cette étude.

Le premier groupe, paradoxalement, comprend les malades qui ne reçurent pas de traitement, ou un traitement trop bref, insignifiant.

Il s'agit en fait, de malades dont l'évolution fut extrêmement rapide, et qui moururent au maximum dans le mois suivant l'établissement du diagnostic.

Il comprend 79 malades.

- 49 formes myéloblastiques : tous adultes.
- 13 formes indifférenciées : tous adultes.
- 9 formes promyélocyaires : tous adultes.
- 8 formes lymphoblastiques : tous adultes.

Le tableau clinique était :

- 59 fois : hautement fébril,
- 56 fois : hémorragique.

La durée de survie moyenne à partir du diagnostic était :

- Inférieure à 5 jours dans les 9 formes promyélocyaires,
- Inférieure à 8 jours dans les formes lymphoblastiques, myéloblastiques et indifférenciées.

Malades n'ayant reçu que des corticoïdes.

93 malades ne reçurent que des corticoïdes.

Pour une part, il s'agit de malades traités en 1958-1959-1960, pour une part, il s'agit de malades qui, pour des motifs divers, eurent un début de traitement sans antimitotiques, 20 fois, semble-t-il, en raison d'une leucopénie inférieure à 4 000 globules blancs par MM3, ou à cause d'un état général altéré. L'évolution en général assez rapidement fatale, ne permit pas ou seulement dans les tous derniers jours, l'adjonction d'un antimitotique.

Ce groupe comprend :

- 26 formes lymphoblastiques :
 - 16 adultes,
 - 10 enfants.
- 55 formes myéloblastiques :
 - 48 adultes,
 - 7 enfants.
- 7 formes promyélocyaires :
 - tous adultes.
- 1 forme monoblastique :
 - adulte.

Traitement associant aux corticoïdes le seul purinéthol.

Il s'agit d'un groupe assez bien individualisé, et le plus important, puisqu'il comporte 136 malades.

Il s'agit de :

47 formes lymphoblastiques :

27 adultes,
20 enfants.

70 formes myéloblastiques :

63 adultes,
7 enfants.

19 formes indifférenciées :

14 adultes,
5 enfants.

Malades ayant reçu un antimitotique autre que le purinéthol ou au maximum 2 antimitotiques successivement.

Il s'agit de séries de malades peu importantes, et inhomogènes.

1) 17 formes lymphoblastiques :

10 adultes,
7 enfants.

14 fois, le traitement usa du purinéthol et du méthotrexate.

3 fois, ce fut la leurocristine qui s'associa au purinéthol.

2) 44 formes myéloblastiques :

41 adultes,
3 enfants.

8 malades reçurent seulement du méthotrexate.

Aucun ne présenta de rémission. La médiane de survie s'établit à 1 mois 1/2.

7 malades reçurent uniquement du méthylglyoxal.

Il n'y eut aucune rémission, la médiane de survie était de 1 mois.

2 malades reçurent de la rubidomycine.

L'échec fut rapide, et la mort suivit dans les 15 jours après le début du traitement.

1 malade reçu du Velbe et fut perdu de vue au bout de 2 mois, sans rémission.

7 malades reçurent purinéthol, puis méthotrexate.

Il y eut 3 rémissions induites par le purinéthol.

La médiane de survie fut de 3 mois chez les adultes, et de 15 mois chez les 2 enfants.

6 cas reçurent purinéthol et méthylglyoxal.

Il y eut 2 rémissions induites par l'un et l'autre.

La médiane de survie fut de 3 mois.

2 cas reçurent méthotrexate (à dose massive) et rubidomycine.

Il y eut une brève rémission induite par la rubidomycine.

La survie fut de 2 mois 1/2.

2 cas reçurent méthylglyoxal et rubidomycine.

Il n'y eut aucune rémission.

La survie fut de 1 mois 1/2.

1 fois au méthylglyoxal ayant entraîné une rémission succéda sans résultat la cytosine arabinoside.

La durée fut de 6 mois.

3) Les 5 formes promyélocytaires.

Furent traitées avec méthotrexate et méthylglyoxal dans 4 cas.

La survie ne dépasse pas 2 mois.

1 malade reçut du purinéthol et du méthylglyoxal, et ne vécut qu'un mois 1/2.

4) Les 3 formes monoblastiques.

Reçurent du méthylglyoxal seul ou associé au purinéthol.

Il n'y eut pas de rémission.

La durée fut inférieure à 2 mois.

5) Les 4 formes indifférenciées.

Une rémission fut obtenue, induite par le méthotrexate parentéral.

Dans 3 cas, la durée totale fut de 4 mois.

Dans un cas elle atteignit 10 mois.

Groupe.

Le cinquième groupe comprend 75 malades qui reçurent un traitement polychimiothérapique successif.

L'induction.

Associés aux corticoïdes, les antimitotiques furent utilisés successivement aux doses maximales pour obtenir une rémission, celle-ci fut souvent obtenue après l'administration d'un seul antimitotique.

Le traitement d'entretien.

Comportait alors l'utilisation, à dose modérée, de l'antimitotique qui était utilisé pendant l'induction. Cette dose modérée pendant la rémission visait à ne pas détruire complètement les moyens de défense du malade.

Ce groupe comprend 75 malades.

1) 31 formes lymphoblastiques.

Avec les corticoïdes et la 6 M.P.

— 27 rémissions furent obtenues:

17 enfants,

10 adultes.

Parmi eux, 5 sont encore à leur première rémission.

A la rechute, 21 fois une deuxième rémission fut obtenue, encore avec le purinéthol, plus souvent avec le méthotrexate ou la leurocristine seule ou associée au purinéthol, ou au méthotrexate.

Par la suite, 9 fois, lors de la rechute, une 3^e rémission fut encore obtenue, 4 malades sont encore en 3^e rémission, qui fut obtenue par le purinéthol dans un cas, le méthotrexate, la leurocristine et la rubidomycine dans les autres cas.

2) 31 formes myéloblastiques.

Outre les stabilisations, 20 premières rémissions peuvent être obtenues.

— 7 fois avec le méthotrexate.

— 4 fois avec le purinéthol.

— 4 fois avec le méthylglyoxal.

— 5 fois avec diverses associations.

2 sont encore en cours de rémission.

8 fois, une deuxième rémission fut obtenue, dont 3 sont encore en évolution.

— 2 fois grâce au purinéthol.

— 3 fois grâce au méthotrexate.

— 3 fois grâce à la rubidomycine seule ou associée à la leurocristine.

Sur 5 rechutes une 3^e rémission put encore être obtenue par la rubidomycine, elle est actuellement encore en cours.

3) Les autres formes.

4 malades ayant une forme indifférenciée sur 5, furent mis en rémission par le purinéthol, le méthotrexate, le méthylglyoxal.

4 malades sur 7, de forme monoblastique, le furent également.

Il y eut 5 fois une deuxième rémission et 2 fois une troisième rémission.

Récapitulation.

Les deux tableaux suivants « visualisent » la répartition des 5 types de traitement, dans les 2 formes cytologiques principales: lymphoblastique et myéloblastique, pendant les 10 années d'étude.

FORME MYÉLOBLASTIQUE

Années	Aucun traitement	Prédnisone	Prédnisone 6 MP	Biochimiothérapie	Polychimiothérapie
1958					
1959					
1960	25	36	45	2	—
1961					
1962					
1963					
1964	17	14	24	19	9
1965					
1966	7	5	1	23	22
1967					

FORME LYMPHOBLASTIQUE

Années	Aucun traitement	Prédnisone	Prédnisone 6 MP	Biochimiothérapie	Polychimio- thérapie
1958					
1959					
1960	5	16	36	7	1
1961					
1962					
1963					
1964	2	7	7	7	14
1965					
1966	1	3	4	3	16
1967					

2) 3^e PARTIE - ÉVALUATION DES RÉSULTATS

a) ÉTUDE DES RÉMISSIONS.

Si la prolongation de la durée de survie est, dans la leucémie aiguë, l'objectif fondamental, l'obtention d'une rémission en est un élément essentiel.

La fréquence des rémissions complètes, croît avec l'apparition de nouveaux traitements actifs, mais les chances d'obtenir une rémission dépendent aussi d'autres facteurs, âge, type cytologique notamment.

La rémission complète, se définit classiquement (Bisel, Jean Bernard) par: (7) (103) (77):

— Une rémission clinique: disparition des éventuelles localisations leucémiques, et de tout symptôme imputable à la maladie.

— Une rémission sanguine avec des globules rouges égaux ou supérieurs à 4 millions par MM3.

— des globules blancs compris entre 3 et 10 000 par MM3,

— des plaquettes supérieures à 100 000 par MM3,

— une rémission médullaire avec disparition de l'envahissement médullaire leucoblastique avec moins de 10 % de cellules souches.

C'est ainsi que nous avons jugé de la rémission complète chez les 456 malades après examen clinique, numération sanguine, étude du myélogramme.

Aucun des malades n'a eu d'investigations plus approfondies, comme celles préconisées par le Pr Mathé, visant autant que possible à obtenir des rémissions synonymes d'éradication « complète ».

Nous n'insisterons pas sur les problèmes dogmatiques qui sont posés devant ces états.

NOMBRE DE RÉMISSIONS PAR ANNÉE.

1958: 6 pour 37 cas soit 16 % des cas.
1959: 10 pour 42 cas soit 24 % des cas
1960: 12 pour 48 cas soit 25 % des cas.
1961: 9 pour 39 cas soit 23 % des cas.
1962: 8 pour 39 cas soit 20 % des cas.
1963: 11 pour 59 cas soit 19 % des cas.
1964: 10 pour 37 cas soit 27 % des cas.
1965: 20 pour 51 cas soit 39 % des cas.
1966: 16 pour 49 cas soit 32 % des cas.
1967: 28 pour 55 cas soit 51 % des cas.

1) Résultats globaux.

Sur 456 malades, 130 ont eu une première rémission.

Sur 130 malades ayant eu une première rémission, après la première rechute 41 eurent une 2^e rémission.

Sur 41 malades ayant eu une deuxième rémission, après la 2^e rechute, 13 fois une troisième rémission put être obtenue.

	Nombre de malades	Nombre de rémissions	%
Première rémission	456	130	28,5
Deuxième rémission	130	41	31,5
Troisième rémission	41	13	31,5

2) Chiffre des rémissions obtenues, en fonction de l'âge.

Sur 81 enfants dont l'âge est compris entre 1 et 15 ans, 55 présentèrent une première rémission complète.

Sur les 375 adultes, dont l'âge était supérieur à 15 ans, 75 rémissions complètes furent obtenues.

Parmi ces 375 malades dont l'âge est supérieur à 15 ans, on peut distinguer:

a) les adultes: 208, parmi lesquels 54 présentèrent une rémission.

b) les sujets plus âgés (âge supérieur à 50 ans): 167 malades, 21 eurent une rémission.

	Nombre de cas	Nombre de rémissions	%
Enfants	81	55	68
Ensemble des adultes	375	75	20
Dont adultes de 15 à 50 ans	208	54	26
Adultes de plus de 50 ans	167	21	12,5

Rémissions en fonction du sexe des malades.

Le sexe ne paraît pas avoir d'influence, en effet, on note:

— 69 *rémissions* dans le sexe masculin sur 240, soit 28,5 %.

— 61 *rémissions* dans le sexe féminin sur 216, soit 28,2 %.

Rémissions en fonction du type cytologique.

1) Nombre de premières rémissions obtenues.

a) FORME LYMPHOBLASTIQUE.

Sur 129 malades, 68 rémissions furent obtenues, soit dans 53 % des cas. Parmi ces 129 malades, on comptait:

— 54 enfants dont 43 eurent une rémission, soit 79,6 %.

— 75 adultes dont 25 furent en rémission, soit 33 % des cas.

Ensemble lymphoblastiques: 53 % de rémissions.

Enfants lymphoblastiques: 79,6 % de rémissions.

Adultes lymphoblastiques: 33 % de rémissions.

b) FORME MYÉLOBLASTIQUE.

Sur 249 malades, 50 présentèrent une rémission, soit 20 % des cas.

Sur les 20 enfants présentant une forme myéloblastique, 9 présentèrent une rémission, soit 45 % des cas.

Sur les 229 adultes, 41 présentèrent une rémission, soit 18 % des cas.

Ensemble myéloblastique : 249: 20 % de rémissions.

Enfants myéloblastiques: 20: 45 % de rémissions.

Adultes myéloblastiques: 229: 18 % de rémissions.

c) FORME INDIFFÉRENCIÉE.

8 rémissions furent obtenues sur 48 cas, soit 16,5 % des cas.

Il y avait 6 enfants dont 3 furent en rémission, soit 50 %.

5 adultes sur 42 eurent une rémission, soit 12 % des cas.

Ensemble forme indifférenciée: 48 cas:

16,5 % de rémissions.

Enfants forme indifférenciée: 6 cas:

50 % de rémissions.

Adultes forme indifférenciée: 42 cas:

12 % de rémissions.

d) FORME MONOBLASTIQUE.

4 rémissions chez des adultes furent obtenues sur 11 cas présentant une telle forme, soit 36 % des cas.

e) FORME PROMYÉLOCYTAIRE.

Aucune rémission ne put être obtenue dans cette forme sévère. Une seule fois sur 19 malades un traitement, pour avoir une petite action, permit une brève stabilisation.

2) Sur les 456 malades, l'ensemble des premières, deuxièmes et troisièmes rémissions, s'élève à 184.

En fonction des formes cytologiques, l'ensemble des 184 rémissions se partage de la manière suivante.

Forme	Lymphoblastique	Myéloblastique	Indifférenciée	Monoblastique
1 ^{re} Rémission	43 enfants	9 enfants	3 enfants	
	68:	50:	8:	4:
	25 adultes	41 adultes	5 adultes	tous adultes
2 ^e Rémission	18 enfants	1 enfant	1 enfant	
	27:	8:	4:	2:
	9 adultes	7 adultes	3 adultes	tous adultes
3 ^e Rémission	7 enfants			
	10:	1:	1:	1:
	3 adultes	adulte	adulte	adulte
Total	105:	59:	13:	7:

Traitements ayant entraîné une rémission, ou traitements dits d'induction.

Les 184 rémissions furent obtenues par les traitements suivants:

Traitement	Type cytologique	Durée moyenne de l'induction
Corticoïde haute dose	2 myéloblastiques	60 jours
	8 lymphoblastiques	40 jours
	2 indifférenciées	50 jours
Corticoïde et purinéthol	26 myéloblastiques	45 jours
	63 lymphoblastiques	35 jours
	4 indifférenciées	40 jours
Méthotrexate	6 myéloblastiques	45 jours
	8 lymphoblastiques	35 jours
	3 indifférenciées	50 jours
Méthotrexate et méthylglyoxal bis guanyl hydrazone	10 myéloblastiques	70 jours
	1 indifférenciée	30 jours
Méthotrexate et Purinéthol	3 myéloblastiques	100 jours
	4 lymphoblastiques	30 jours
	1 indifférenciée	70 jours
	1 monoblastique	30 jours
Méthylglyoxal bis guanyl hydrazone	2 myéloblastiques	45 jours
	1 indifférenciée	30 jours
Méthylglyoxal et Purinéthol	1 myéloblastique	30 jours
Leurocristine	16 lymphoblastiques	40 jours (5 injections)
Leurocristine et Rubidomycine et corticoïde (protocole GEKA MONO)	2 monoblastiques	30 jours (4 séries)
Purinéthol, méthotrexate et méthylglyoxal	2 monoblastiques	60 jours
Polychimiothérapie	2 myéloblastiques	75 jours
	2 monoblastiques	85 jours
Rubidomycine	7 myéloblastiques	30 jours
	6 lymphoblastiques	30 jours
	1 indifférenciée	30 jours

Les 2^e et 3^e rémissions furent toujours obtenues dans le cadre du traitement polychimiothérapique.

On constate par ce tableau que:

1) *La rémission dans la forme lymphoblastique*
est obtenue plus rapidement que dans la forme
myéloblastique.

— 35 jours en moyenne quel que soit le trai-
tement pour la forme lymphoblastique.

— 50 jours pour la forme myéloblastique.

2) *Dans la forme lymphoblastique.*

Plus de la moitié des rémissions a été obtenue
avec le purinéthol, seul antimitotique utilisé, ou
associé au méthotrexate.

L'activité de la leurocristine est certaine également,
elle n'a été utilisée que lors des rechutes.

3) Dans la forme myéloblastique.

Le purinéthol, quoique moins souvent utilisé, est cependant capable, seul ou associé au méthotrexate ou au méthylglyoxal de permettre la survenue de la rémission.

2 antimitotiques sont plus souvent associés dans cette forme, le méthotrexate et le méthylglyoxal bis guanyl hydrazone.

La rubidomycine est efficace.

— 4) Dans la forme monoblastique.

Habituellement de pronostic plus sévère, les rémissions ont pu être obtenues après un traitement inducteur puissant :

— Soit polychimiothérapique associé.

— Soit par la triple association, prédnisone à haute dose quotidienne, rubidomycine et vincristine hebdomadaires.

— 5) 2 tableaux montrent les % de rémissions obtenus dans le service du Professeur J. Bernard.

INDUCTIONS — L.A. MYÉLOBLASTIQUES

Service du Pr Jean Bernard

Traitements	Périodes	Cas	% de rémissions
Prédnisone Méthotrexate	1956-1960	118	14 %
Méthyl-GAG 6 mercaptopurine	1963	45	33 %
Méthyl-GAG 6 mercaptopurine Méthotrexate	1965	24	35 %
Cytosine arabinoside	1965	39	28 %
Cytosine. Méthyl-GAG 6 mercaptopurine	1966	32	43 %
Prédnisone Rubidomycine	1966-1967	43	51 %

INDUCTION — L.A. LYMPHOBLASTIQUE

Prédnisone: 3 mg/kg.

Vincristine: 2 mg/kg/sem.

Rubidomycine: 60 mg/m/sem.

	Enfants	Adultes	Total
Rémissions	17	8	25
Echec		3	3
Total	17	11	28

Service du Professeur Jean Bernard.
Période 1967 (8).

Durée de la rémission.

La première rémission dans l'ensemble des 130 cas a eu une durée médiane de 5 mois 1/2.

Les variations de cette durée, en fonction du type cytologique, sont les suivantes :

— Forme myéloblastique, 5 mois 1/2.

— Forme lymphoblastique, 7 mois.

— Forme monoblastique, 3 mois.

— Forme indifférenciée, 4 mois 1/2.

Influence du traitement d'entretien sur la durée de la rémission.

1) A part 2 cas, toutes les formes lymphoblastiques, ont reçu, pendant leur rémission, un traitement d'entretien au purinéthol.

La médiane est en ce cas de 7 mois.

2) Les formes myéloblastiques.

29 malades reçurent du purinéthol d'entretien pendant la rémission.

La médiane est alors de 5 mois 15 jours.

18 malades reçurent pendant leur rémission, un traitement d'entretien différent.

La médiane fut alors de 4 mois 22 jours.

Les différences sont assez peu importantes.

(Voir tableau page suivante).

TABLEAU COMPARATIF DES RÉMISSIONS OBTENUES PAR 6 AUTEURS

(Pourcentage des rémissions obtenues)

(20 — 50 — 7 — 16)

Auteurs	Nombre de cas	Age	L.A. Myéloblastique	L.A. Lymphoblastique	Traitement
Frei 1961	124	Adultes	11 %	30 %	6.M.P. M.T.X. 6.M.P. + M.T.X.
			21 %		
			7 %		
			15 %		
Boggs 1962	181	Adultes + enfants	0 %	36 %	Corticoïdes
			6 %	8 %	6.M.P.
Bernard 1962	300	Adultes + enfants	12 %	62 % enfants 35 % adultes	Traitements divers
			42 %		
Witts 1963	108	Adultes	7 %	47 %	Corticoïdes + 6.M.P.
Bernard 1964	256	Adultes + enfants	14 %	64 %	Corticoïdes + M.T.X. 6.M.P. ensuite
			41 %		
Bousser 1965	120	Adultes	9,5 %	32 %	Corticoïdes + 6.M.P.
			12,5 %		

Les rémissions de longue durée. (83) (47).

Depuis l'apparition des traitements chimiothérapiques, l'éventualité des leucémies aiguës en survie prolongée ou très prolongée, bien qu'exceptionnelle, est devenue possible.

Burchenal (24-25-26), depuis plusieurs années, collige dans le monde entier de tels cas. Actuellement ceux-ci dépassent nettement 120 cas.

Jean Bernard (11) pour sa part, à récemment publié l'existence de 14 cas de ce type.

Aucun caractère clinique, hématologique et surtout thérapeutique ne permet de différencier ces malades en très longues survies.

Dans la statistique présente: 21 malades ont une survie supérieure à 24 mois.

Sexe: il s'agit de 10 femmes,
11 hommes.

Age: dans 11 cas, il s'agit d'enfants de moins de 15 ans.

9 cas sont représentés par des adultes.

1 malade était âgé de plus de 60 ans.

Type cytologique.

Le type cytologique myéloblastique existe dans 6 cas.

Le type lymphoblastique dans 15 cas.

Dans les formes lymphoblastiques, on note 10 enfants de moins de 15 ans.

5 adultes de 15 à 50 ans.

Dans les formes myéloblastiques.

1 enfant.

4 adultes de 15 à 50 ans.

1 vieillard de plus de 60 ans.

Les signes hématologiques ne permettaient pas, comme le montre le tableau, de faire le moindre pronostic.

Les signes cliniques d'appel chez ces 21 malades ne permettaient aucune différenciation avec les cas plus graves.

Globules rouges	Plaquettes	
Inférieur à 2 millions	4 cas	inférieur à 20 000 3 cas
de 2 à 3 millions	11 cas	de 20 à 50 000 6 cas
de 3 à 4 millions	5 cas	de 50 à 100 000 5 cas
supérieur à 4 millions	1 cas	supérieur à 200 000 3 cas

Leucocytose		Envahissement	
Inférieur à 4 000	5 cas	massif	12 cas
de 4 à 10 000	8 cas	moyen	5 cas
de 10 à 25 000	4 cas	minime ou nul	4 cas
de 25 à 50 000	1 cas		
supérieur à 50 000	3 cas		

Le traitement.

Ces 21 malades ont reçu :

— 6 fois uniquement 6 mercaptopurine et prédnisone.

— 3 fois un traitement comportant 2 antimétabolites, purinéthol et méthotrexate.

— 12 fois un traitement polychimiothérapique.

Les survies très prolongées.

4 malades ont actuellement une survie supérieure à 5 ans.

Burchenal (26) a récemment montré que des malades vivant encore 5 ans après le début de leur leucémie aiguë, ont 50 % de chance d'être encore en vie à la 10^e année.

On voit donc que l'objectif à moyen terme, est l'obtention de médiane de survie de 60 mois.

La rechute.

— Dans 84 % des cas :

la rechute a été découverte à l'occasion de manifestations cliniques :

fièvre,

baisse de l'état général,

hémorragies diverses,

plus rarement, syndrome méningé, ou autre manifestation.

Dans les autres cas, c'est à l'occasion d'un contrôle systématique de la formule sanguine, ou

de l'état médullaire que la rechute a été mise en évidence, l'état clinique étant sensiblement normal.

RÉSUMÉ

Les tableaux suivants résument les principales données à propos des rémissions obtenues avec les divers traitements. Ils mettent en évidence les progrès réalisés (A-B-C-D-E-F-G).

RÉMISSION

1) Répartition suivant l'âge

Age	Nombre de cas	Nombre de rémissions	Pourcentage
0 — 15 ans	81	55	68 %
15 — 50 ans	208	54	26 %
50 ans	167	21	12,5 %

2) Pourcentage en fonction du type cytologique

Type cytologique	Nombre de cas	Pourcentage de rémission
Lymphoblastique	129	53 %
Myéloblastique	249	20 %
Monoblastique	11	36 %
Promyélocytaire	19	0 %
Indifférencié	48	16,5 %

3) Traitement 6 Mercaptopurine et Prédnisone

a) Nombre de cas		Nombre de rémissions	Pourcentage
Enfants	32	23	72 %
Adultes	104	27	26 %
Total	136	40	37 %

Traitement 6 Mercaptopurine et Prédnisone

b) Type cytologique	Nombre de cas	Pourcentage de rémission
Lymphoblastique	47	55 %
Monoblastique	70	30 %
Indifférencié	19	16 %

RÉMISSIONS

4) Traitement polychimiothérapique successif

a) Nombre de cas	Nombre de rémissions	Pourcentage
enfants	21	20
adultes	54	35
Total	75	55

Traitement polychimiothérapique successif

b) Type cytologique	Nombre de cas	Pourcentage de rémission
Lymphoblastique	31	87 %
Myéloblastique	31	64,5 %
Monoblastique	7	57 %
Indifférencié	5	80 %

II - ÉTUDE DE LA SURVIE TOTALE.

La durée de vie des malades, calculée à partir de l'établissement du diagnostic, est une donnée précise, indiscutable. A partir de celle-ci, il peut être établi des courbes de survie cumulatives selon divers paramètres (sexe, âge, type cytologique, traitement, etc.).

De telles courbes constituent le critère d'étude le plus valable pour connaître l'évolution de la leucémie aiguë, et pour juger l'efficacité de diverses thérapeutiques.

La durée de survie a pu être déterminée précisément chez 389 malades.

Les 67 autres malades sont constitués par des malades perdus de vue après une durée variable, ou par des malades toujours en vie.

Ces malades moyennant une correction, peuvent cependant être intégrés dans une étude statistique.

a) MODE D'ÉTABLISSEMENT DES COURBES DE SURVIE (38) (46) (133).

Le tableau suivant I indique la technique de calcul. Il est rapporté à titre d'exemple explicatif,

les deux premiers intervalles de la courbe de survie globale dans 456 maladies.

Les intervalles de temps ont été les trimestres le plus souvent.

L'ensemble des calculs effectués a été secondairement contrôlé par le service d'informatique et de statistiques biomédicales de l'Hôtel-Dieu (Dr Site).

39 courbes de survie cumulatives ont été établies.

Ces courbes, pour plus de clarté et pour faciliter les études comparatives ultérieures précises, ont été réalisées avec des coordonnées gaussio-logarithmiques. Les courbes en coordonnées normales deviennent alors des droites.

Ces courbes sont les suivantes:

1) courbe de survie globale = 456 malades,

à titre d'exemple, pour cette 1^{re} courbe il a été dressé la courbe du taux cumulatif de morts, la courbe du taux cumulatif de survivants. La courbe finale est dérivée de cette dernière.

2) courbe de survie des hommes = 240 malades,

3) courbe de survie des femmes = 216 malades.

Tableau I

MODE DE CALCUL DU TAUX DE SURVIE.

Notation:

- X Numéro de l'intervalle.
 N Nombre de vivants au début de l'intervalle.
 M Morts pendant l'intervalle.
 V - V' Perdus de vue + vivants pendant l'intervalle.
 R Nombre de sujets exposés au risque de mourir.

q	Probabilité de mourir pendant l'intervalle.	$q = \frac{M}{R}$	$R = N - \frac{V + V'}{2}$
p	Probabilité de survie	$p = 1 - q$	
P	Taux cumulatif de survie	$P = p_1 \times p_2 \dots \times p_k$	
S	Ecart — Type du taux de survie	$S_k = P_k \sqrt{\frac{\sum_{x=1}^k \frac{9_x}{R_x - M_x}}{P(1-P)}}$	
E	Effectif théorique de l'intervalle	$E = \frac{P(1-P)}{S_2}$	

Intervalle	X	Nx	Mx	V	R	q	p	P	S	E
0 - 1 mois	1	456	127	10	451	0,2815	0,7185	0,7185	0,021179	451,0
1 - 2 mois	2	319	59	12	313	0,1884	0,8115	0,5829	0,023400	443,9

Age

b) AGE SELON LE TYPE CYTOLOGIQUE

- 4) courbe de survie des enfants = 81 malades,
 5) courbe de survie des adultes de 15 à 50 ans = 208 malades,
 6) courbe de survie des vieillards de plus de 50 ans = 167 malades.

Forme lymphoblastique

- 12) courbe de survie chez les enfants = 54 malades,
 13) courbe de survie chez les adultes = 55 malades,
 14) courbe de survie chez les vieillards = 20 malades.

Type cytologique

Forme myéloblastique

- 7) courbe de survie de la forme myéloblastique = 249 malades,
 8) courbe de survie de la forme lymphoblastique = 129 malades,
 9) courbe de survie de la forme indifférenciée = 48 malades,
 10) courbe de survie de la forme promyélocytaire = 19 malades,
 11) courbe de survie de la forme monoblastique = 11 malades.

- 15) courbe de survie chez les enfants = 20 malades
 16) courbe de survie chez les adultes = 114 malades
 17) courbe de survie chez les vieillards = 115 malades

Forme indifférenciée

- 18) courbe de survie chez les enfants = 6 malades,
 19) courbe de survie chez les adultes = 42 malades.

Traitements

- 20) ensemble des cas traité par 6 mercaptopurine — prédnisone = 136 malades,
- 21) ensemble des cas traité par polychimiothérapie successive = 75 malades,
- 22) ensemble des myéloblastiques traité par 6 mercaptopurine — prédnisone = 70 malades,
- 23) ensemble des myéloblastiques traité par polychimiothérapie = 31 malades,
- 24) ensemble des lymphoblastiques traité par 6 mercaptopurine — prédnisone = 47 malades,
- 25) ensemble des lymphoblastiques traité par polychimiothérapie = 31 malades.

Malades ayant une survie supérieure à 4 mois

- 26) avec traitement polychimiothérapique = 62 malades,
- 27) avec les autres traitements = 107 malades,
- 28) avec traitement corticoïde seul = 8 malades,
- 29) avec traitement prédnisone — 6 mercaptopurine = 73 malades.
- 30) avec traitement mono ou bichimiothérapique = 26 malades.

Forme lymphoblastique de l'enfant

- 31) avec traitement 6 mercaptopurine — prédnisone = 20 malades,
- 32) avec traitement bi ou polychimiothérapique = $7 + 17 = 24$ malades.

Périodes

- 33) années 1958 à 1962 = 205 malades,
- 34) années 1963 à 1965 = 147 malades,
- 35) années 1966 à 1967 = 104 malades,
- 36) années 1958 à 1962, ensemble des formes myéloblastiques = 108 cas,
- 37) années 1963 à 1965, ensemble des formes myéloblastiques = 83 cas,
- 38) années 1966 à 1967, ensemble des formes myéloblastiques = 58 cas,
- 39) années 1958 à 1962, ensemble des formes lymphoblastiques = 65 cas,
- 40) années 1963 à 1965, ensemble des formes lymphoblastiques = 37 cas,
- 41) années 1966 à 1967, ensemble des formes lymphoblastiques = 27 cas,
- 42) années 1966 à 1967, ensemble des enfants de moins de 15 ans = 15 cas.

— Plusieurs courbes sont parfois tracées sur le même diagramme, permettant une comparaison facile.

— La médiane de survie cumulative est la plus importante des données comparatives.

Des études comparatives plus fines seront réalisées par la suite avec le concours du service d'informatique.

CHAPITRE III

BILAN DE 10 ANNÉES ET PERSPECTIVES D'AVENIR

BILAN

Les résultats exposés dans les chapitres précédents, invitent à tenter un bilan.

Certains points sont précisés.

I) LA VALEUR PRONOSTIC DES CARACTÈRES GÉNÉRAUX.

L'influence du sexe n'est pas déterminante, par contre, l'âge a une valeur certaine, quel que soit le type cytologique de la leucémie, la durée d'évolution est plus longue chez les enfants; au delà de 50 ans, l'évolution est brève (91) (93) (141).

II) L'ASPECT CYTOLOGIQUE CONDITIONNE LA SURVIE.

La forme lymphoblastique a un pronostic meilleur que la forme myéloblastique.

La forme monoblastique rare, et la forme indifférenciée sont aussi graves, la forme promyélocytaire est de loin la plus sévère, d'évolution foudroyante, avec quasi constance des manifestations hémorragiques.

III) LA VALEUR DES TRAITEMENTS.

Malgré l'utilisation de nombreux antimitotiques, la gravité de la maladie reste extrême. La médiane de la survie cumulative des 456 cas est légèrement inférieure à 3 mois (142).

Les progrès thérapeutiques réalisés en 10 ans restent faibles, puisque pour l'ensemble des cas, la médiane de survie progresse de 2 mois seulement entre la période 1958-1962 et la période 1966-1967.

Les progrès accomplis sont cependant très inégaux selon les formes cytologiques.

1) Les meilleurs résultats ont été obtenus dans la forme lymphoblastique, où la médiane de survie passe globalement de 7 à 12 mois entre 1958-1962 et 1966-1967.

Cette amélioration apparaît encore plus clairement par la comparaison des 31 malades ayant bénéficié d'un traitement polychimiothérapique et des 47 malades n'ayant reçu que de la 6 mercaptopurine.

La médiane passe de 7 mois 1/2 à 19 mois.

2) Par contre, les progrès dans le traitement des formes myéloblastiques, les plus fréquentes dans cette statistique apparaissent très minimes (40) (45) (70).

Globalement, il n'y a aucune amélioration de la courbe de survie médiane entre 1958-1962 et 1966-1967.

Cependant, les malades ayant pu recevoir un traitement polychimiothérapique, comparés aux malades n'ayant reçu que de la 6 mercaptopurine dans les premières années, ont des durées de survie plus prolongées.

La médiane passe de 4 mois 1/2 à 8 mois 1/2.

La forme monoblastique paraît avoir bénéficié nettement du traitement polychimiothérapique, seuls les malades soignés ainsi ont présenté des rémissions et des survies parfois appréciables.

La forme promyélocytaire reste jusqu'à présent d'une effroyable gravité (63).

PERSPECTIVES D'AVENIR.

Elles doivent être considérées séparément, suivant les 2 formes principales de leucémies aiguës.

I) LA FORME LYMPHOBLASTIQUE (62-71-75-79).

La conception thérapeutique mise en œuvre à Lyon jusqu'ici présente un certain nombre de mérites:

1) L'usage d'une polychimiothérapie successive, allant jusqu'à l'utilisation de 6 antimitotiques, a permis une nette prolongation de la durée de vie des malades, et dans ce groupe de malades, le taux de rémission obtenu, 87 % est des plus valables.

2) Les traitements utilisés sans danger, permettent aux malades une vie presque normale, pendant la période de rémission.

3) Ces traitements, enfin, ont certainement contribué à l'apparition de survies longues et même très longues, malheureusement dans un pourcentage de cas très minime (inférieur à 1 %).

Mais un tel type de traitement n'a pu être appliqué à tous les malades, un certain nombre sont morts trop rapidement, avant de pouvoir recevoir tous les antimitotiques utilisables.

Ceci est bien mis en évidence par la comparaison des courbes de survie des lymphoblastiques traitées en 1966-1967, et celles ayant bénéficié d'un traitement polychimiothérapique.

Nos efforts actuels et futurs, paraissent donc devoir porter sur 2 points.

A la période initiale: obtenir une rémission avec une fréquence tendant vers 100 %. Cela apparaît possible actuellement.

Ensuite, prolonger cet état le plus possible, en ne gardant pour le moment qu'à titre d'hypothèse, la possibilité de permettre ainsi une guérison (5).

La conception du Pr Revol (128) est actuellement, la rémission obtenue, de gagner du temps, avec un traitement antimitotique modéré, dont l'action maintienne simplement au dessous du seuil de la rechute, la prolifération leucoblastique. La modération de l'agression antimitotique ne gêne pas les possibilités de défense de l'organisme, qui à long terme, apparaissent les plus capables d'entraîner une guérison.

On peut objecter à cette théorie, la brièveté des rémissions: médiane 7 mois; après une première rechute, la perspective d'une survie de longue durée devient très aléatoire. Poussée à l'extrême, cette théorie contraindrait un traitement antimitotique, dépresseur des défenses de l'organisme, pendant la rémission: il est largement prouvé que l'absence de traitement d'entretien entraîne une rechute à brève échéance.

Il semble également prouvé, que la présence de nombreuses cellules malignes, a un pouvoir dépresseur incomparablement plus fort que n'importe quel traitement antimitotique, même massif.

Une autre conception du traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique est assez universellement adoptée (23) (29) (32) (26) (143) (54).

D'emblée, l'objection qui peut être faite, est de pousser un principe jusqu'à des limites souvent dangereuses pour le malade.

L'idée est d'obtenir une destruction de cellules malignes, aussi complètes que possible au début, et d'essayer de maintenir ensuite pendant la période de rémission, un taux de cellules leucémiques le plus bas possible. On espère, qu'avec le prolongement de cette période, l'organisme de lui-même ou stimulé secondairement, parvienne à détruire les cellules malignes restantes, ou à les rendre quiescentes.

Il est clair, que de tels traitements puissants, ont pour contre partie un risque thérapeutique très grand, et par conséquent, nécessite une surveillance minutieuse.

La plupart des auteurs, semblent actuellement préconiser:

— A la période de début, l'utilisation d'antimitotiques puissants (type leucocristine, rubidomycine) (31) pendant une période assez brève, pour que n'apparaissent pas les effets toxiques. Cette première cure est parfois suivie d'un traitement bref, mais relativement important d'antimitotiques actifs, mais d'action moins violente du type améthoptérine ou cytosine arabinoside, pour parfaire la rémission.

La rémission comprend le plus souvent un traitement d'entretien prolongé avec les moins toxiques des antimitotiques, associés à des traitements

de consolidation à certaine période, dont les types sont nombreux.

Parfois, le traitement d'entretien n'est qu'intermittent, mais alors plus massif.

Il faut comprendre que les modalités pratiques sont très diverses, et que les meilleures techniques de traitement, ne peuvent maintenant se dégager que d'études statistiques très précises.

Il serait vain de vouloir donner un schéma précis de traitement. Il ne peut, et il ne pourra sans doute jamais exister une « recette » de traitement, il ne peut y avoir qu'une stratégie recherchant la meilleure technique d'utilisation.

Des combinaisons d'antimitotiques très diverses, dans le temps et dans les modalités d'administration, doivent être précisément comparées.

C'est dire l'utilité des groupements coopérateurs.

Il apparaît actuellement quel que soit le schéma thérapeutique auquel on se rallie, que la stratégie thérapeutique de la leucémie aiguë comporte :

— l'établissement d'un protocole de traitement précis, seule façon de permettre ultérieurement des comparaisons valables.

C'est ainsi que chez les 31 malades ayant reçu à Lyon, un traitement polychimiothérapique, la succession des drogues fut variable.

Si la 6 mercaptopurine fut toujours utilisée en premier, 17 fois l'améthoptérine, 13 fois la leurocristine, 1 fois la daunomycine furent le 2^e antimitotique utilisé; les variations furent plus grandes ensuite.

Il est certain que ces successions diverses introduisent un facteur différentiel dans l'évolution, difficilement analysable.

— La nécessité d'une surveillance hématologique et bactériologique plus précise des malades.

Indispensables et condition sine qua non des traitements modernes.

Utiles dans tous les cas pour prévenir et guérir les accidents infectieux ou hémorragiques fréquents

qui peuvent être surmontés, permettant ainsi un allongement de la survie.

II) LA FORME MYÉLOBLASTIQUE.

Bien que toute aussi fréquente, la forme myéloblastique reste la parente pauvre (57) (61).

Les progrès thérapeutiques et les espoirs sont là, beaucoup plus faibles.

Si le traitement polychimiothérapique successif a permis une prolongation de la survie, le point noir reste la période initiale des 3 premiers mois, où la mortalité n'a pratiquement pas diminué.

Les discussions thérapeutiques sont par conséquent beaucoup moins vives.

Les antimitotiques présentant quelques activités sont dans cette forme :

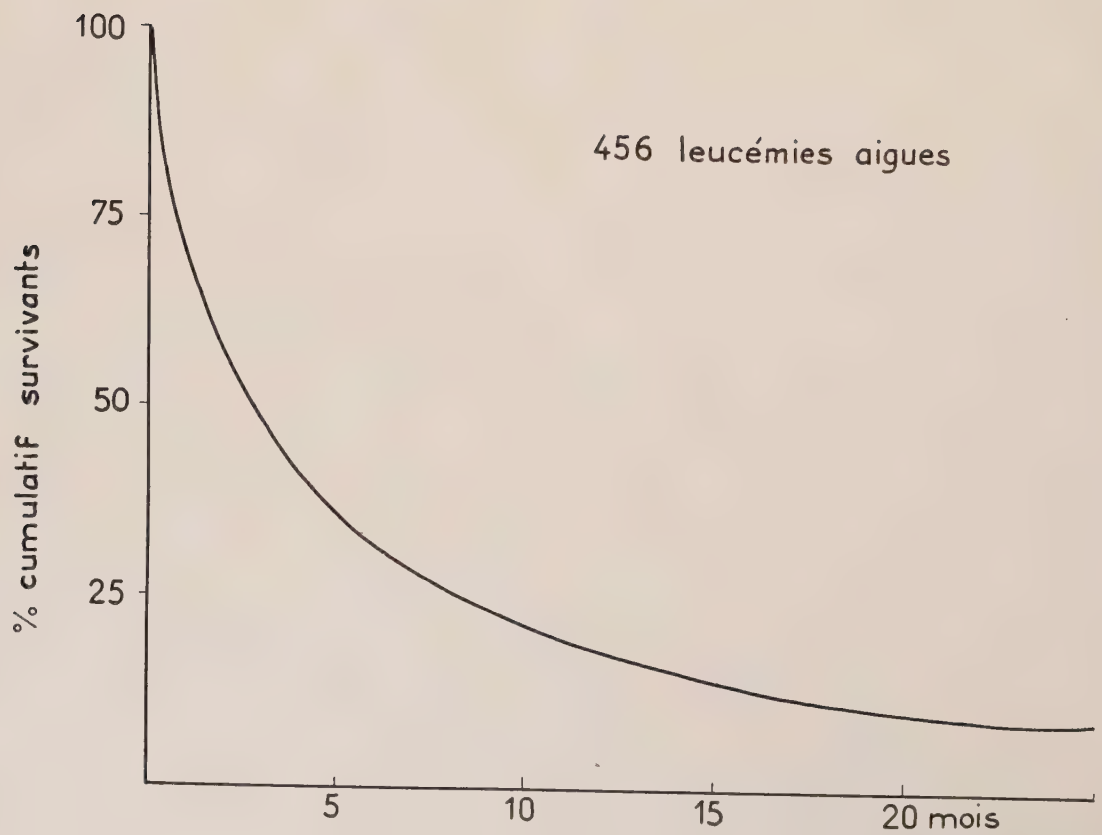
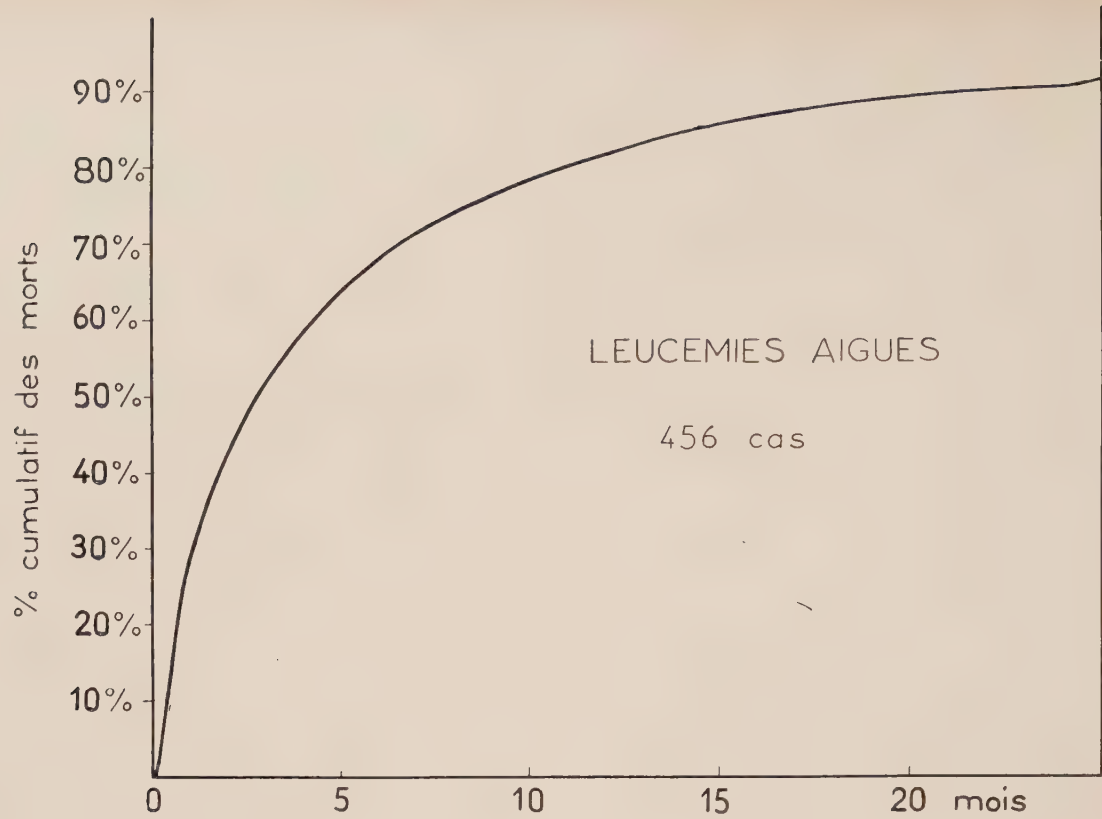
- l'améthoptérine,
- la 6 mercaptopurine,
- le méthyl gloxal ou méthyl G.A.G.
- la daunomycine,
- la cytosine arabinoside,
- la 6 méthyl mercaptopurine riboside, adjuvant possible.

La moindre activité de ces drogues entraîne le plus souvent leur utilisation simultanée.

A la différence des formes lymphoblastiques, il semble nécessaire d'aller jusqu'à l'aplasie pour être actif.

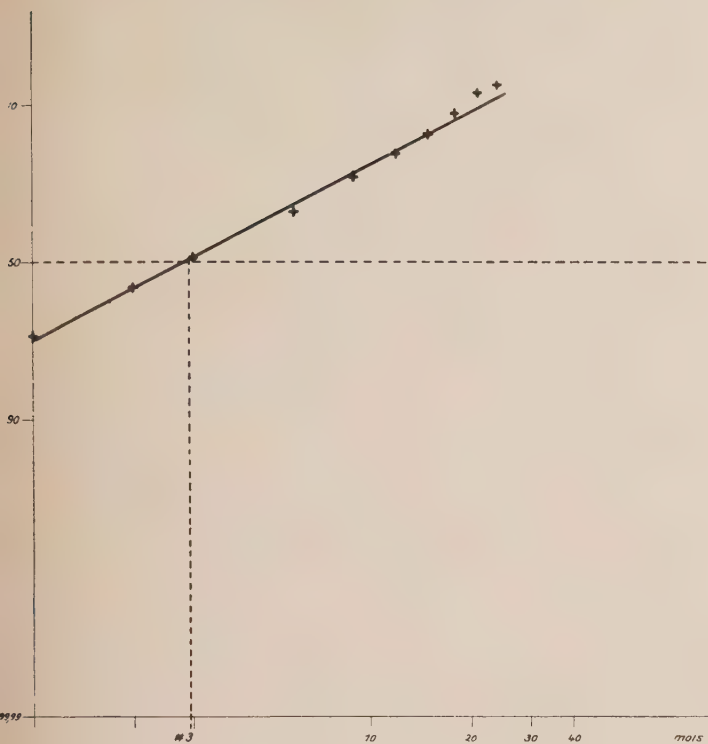
Cette notion jointe à la haute mortalité initiale, permet de penser que le problème le plus important actuellement, est celui de la réanimation hématologique (132), avec toute la complexité, la minutie, l'attention que cela nécessite

Cela paraît être le premier temps indispensable pour obtenir une amélioration du pronostic.



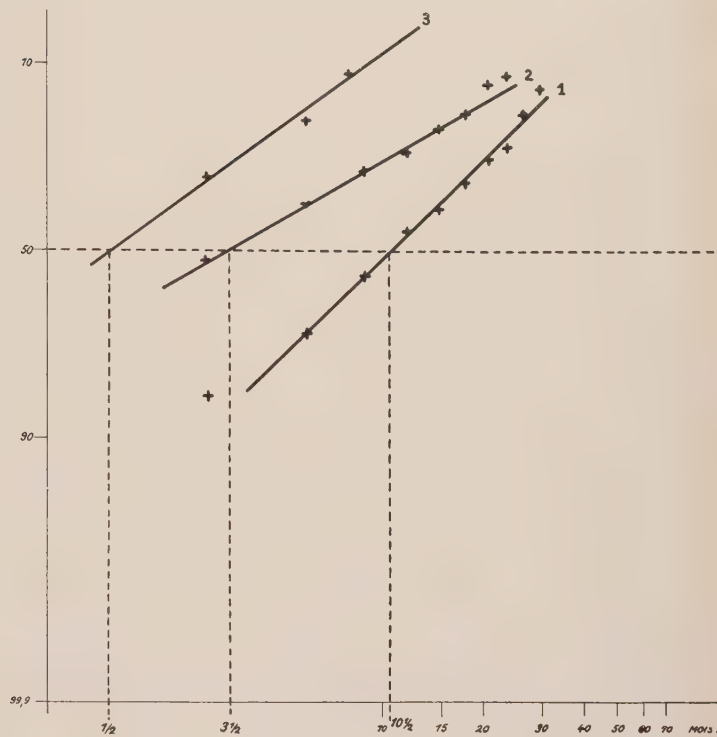
SURVIE CUMULATIVE

ensemble des cas: 456



COURBES CUMULATIVES DE SURVIE

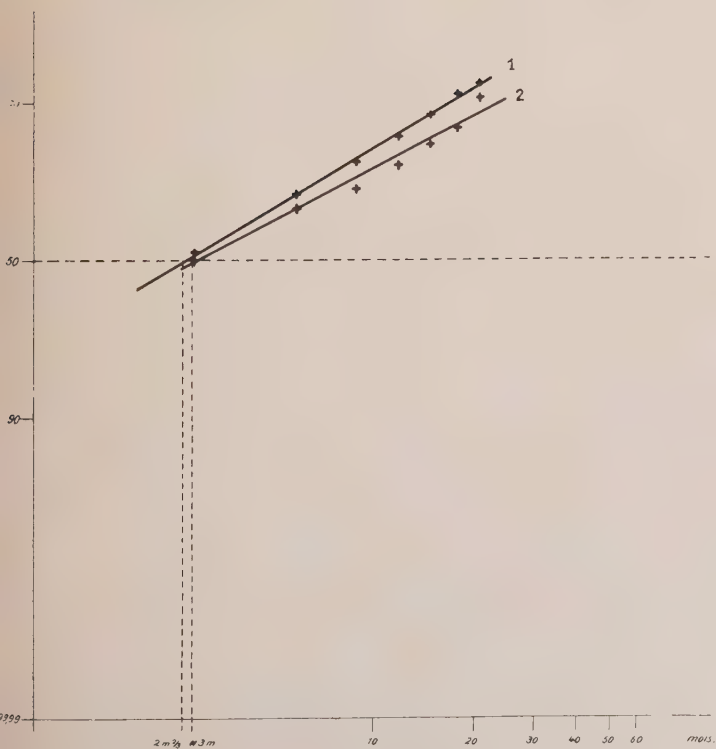
1. — de 15 ans 81 cas
2. de 15 à 50 ans 208 cas
3. + de 50 ans 167 cas



SURVIE CUMULATIVE

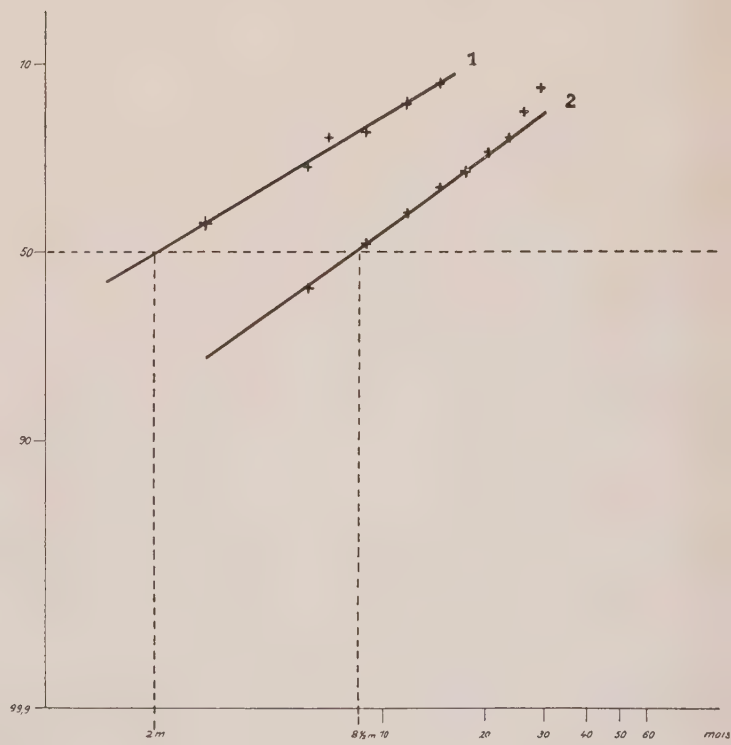
leucémie aiguë

1. ♂ 240 cas
2. ♀ 216 cas



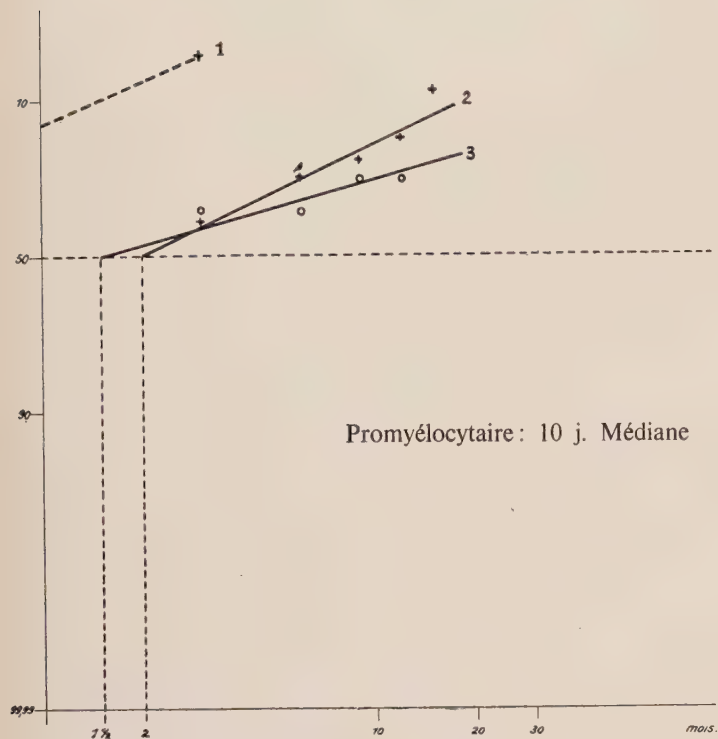
SURVIE CUMULATIVE

1. myéloblastiques 249 cas
2. lymphoblastiques 129 cas



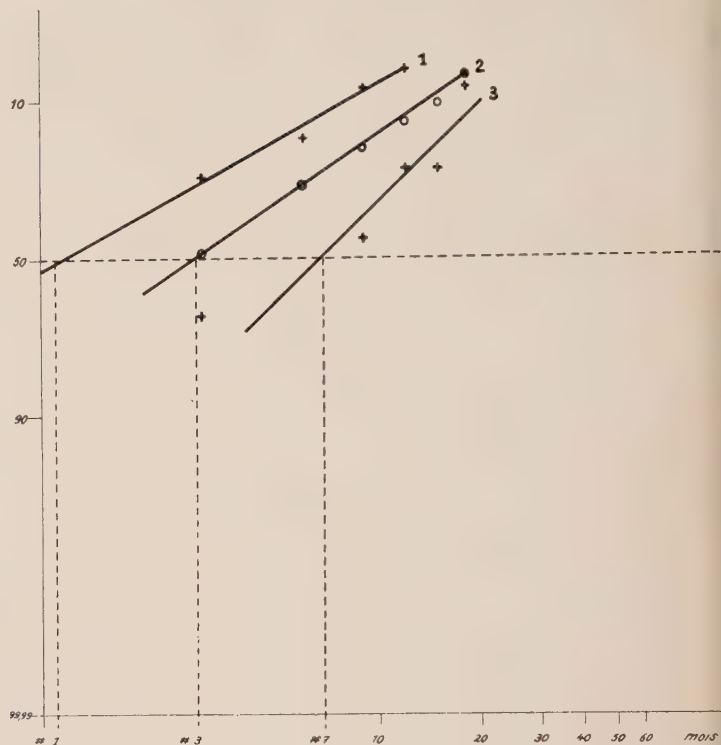
SURVIE CUMULATIVE

1. promyélocytaire 19 cas
2. indifférencié 48 cas
3. monoblastique 11 cas



SURVIE CUMULATIVE

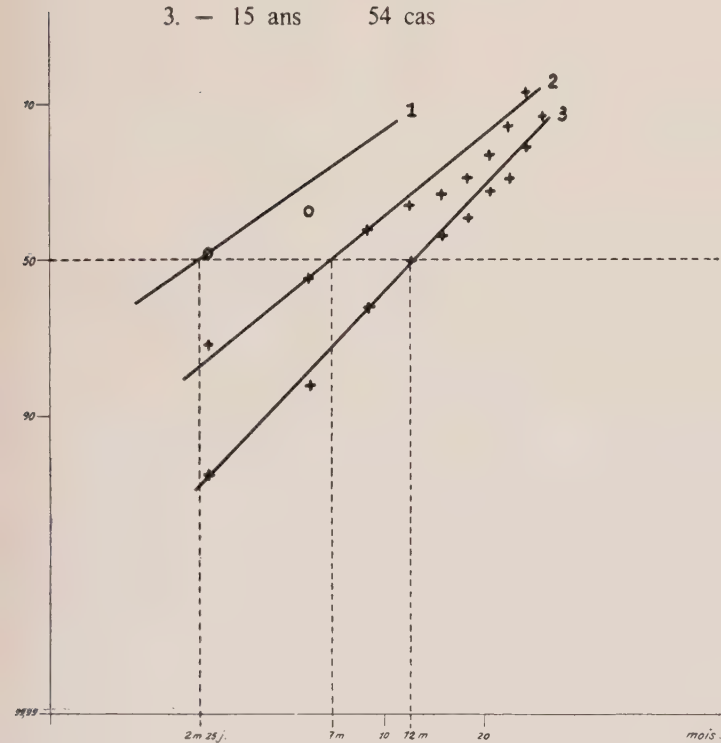
- MYELOBLASTIQUE
1. > 50 ans 115 cas
 2. 15 → 50 ans 114 cas
 3. < 15 ans 20 cas



SURVIE CUMULATIVE

Lymphoblastique

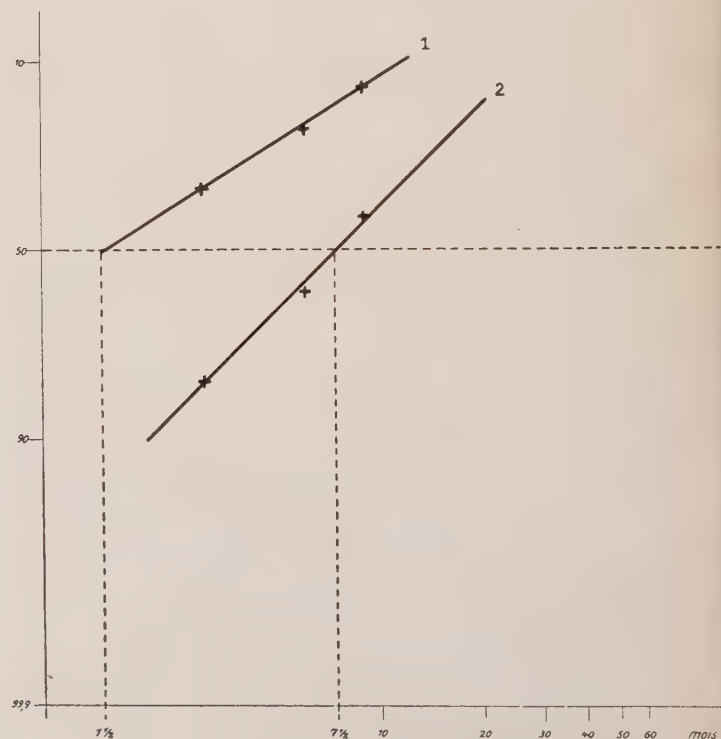
1. > 50 ans 20 cas
2. 15 → 50 ans 55 cas
3. - 15 ans 54 cas



SURVIE CUMULATIVE

1. adulte 42 cas
2. enfant 6 cas

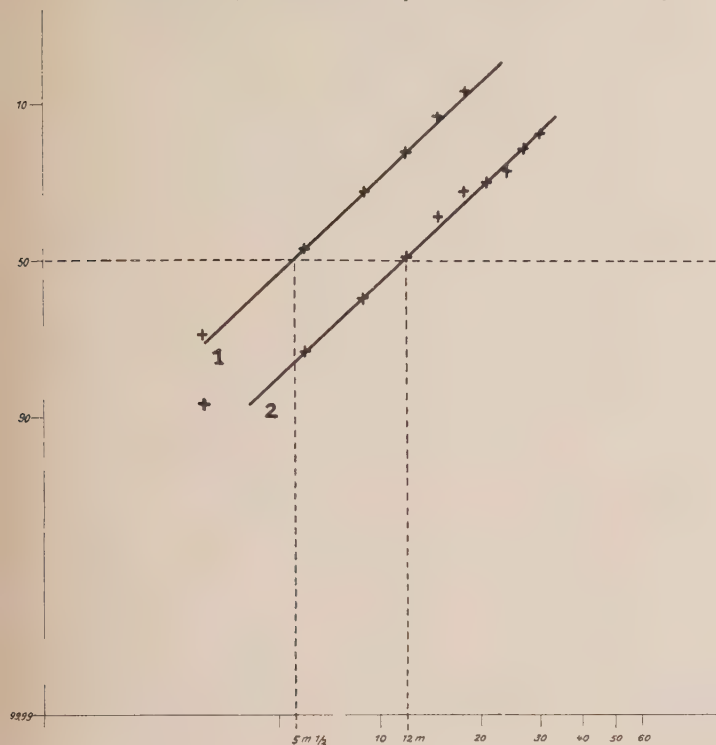
forme indifférenciée



COURBES DE SURVIE CUMULATIVES

ensemble des cas

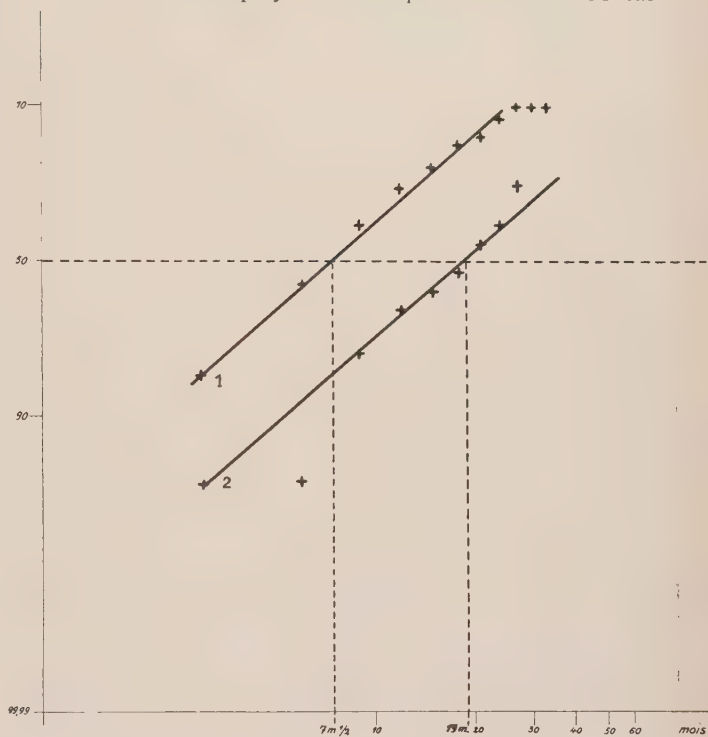
1. traitement 6-mercaptopurine - Prédnisone 136 cas
2. traitement polychimiothérapie 75 cas



COURBES DE SURVIE CUMULATIVES

I. lymphoblastiques

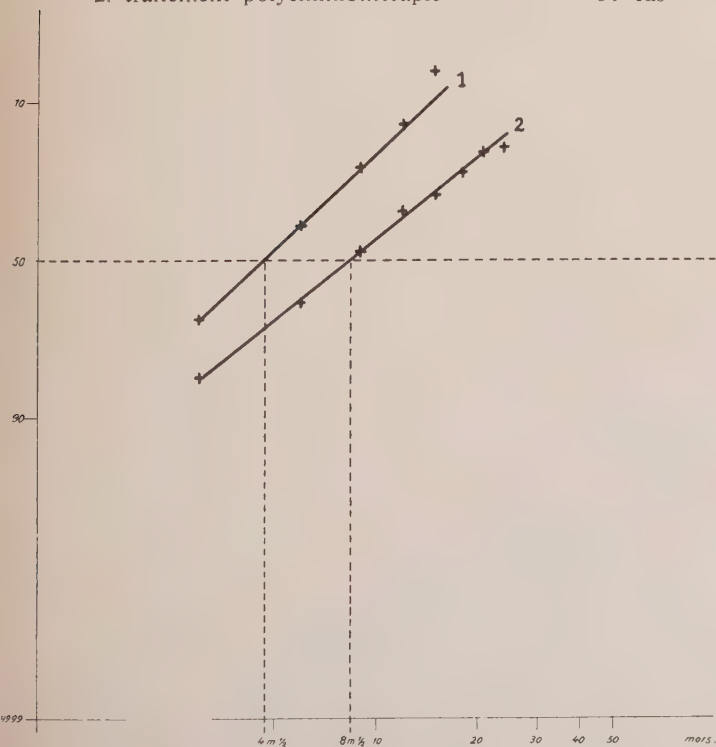
1. traitement 6-mercaptopurine - Prédnisone 47 cas
2. traitement polychimiothérapie 31 cas



COURBES DE SURVIE CUMULATIVES

I. myéloblastiques

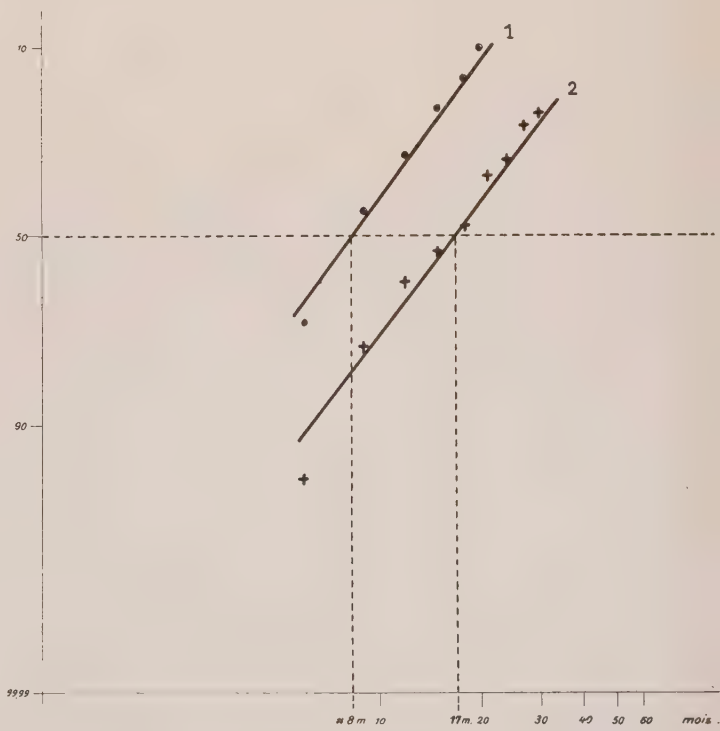
1. traitement 6-mercaptopurine - Prédnisone 70 cas
2. traitement polychimiothérapie 31 cas



SURVIE CUMULATIVE

cas ayant survécu plus de 4 mois

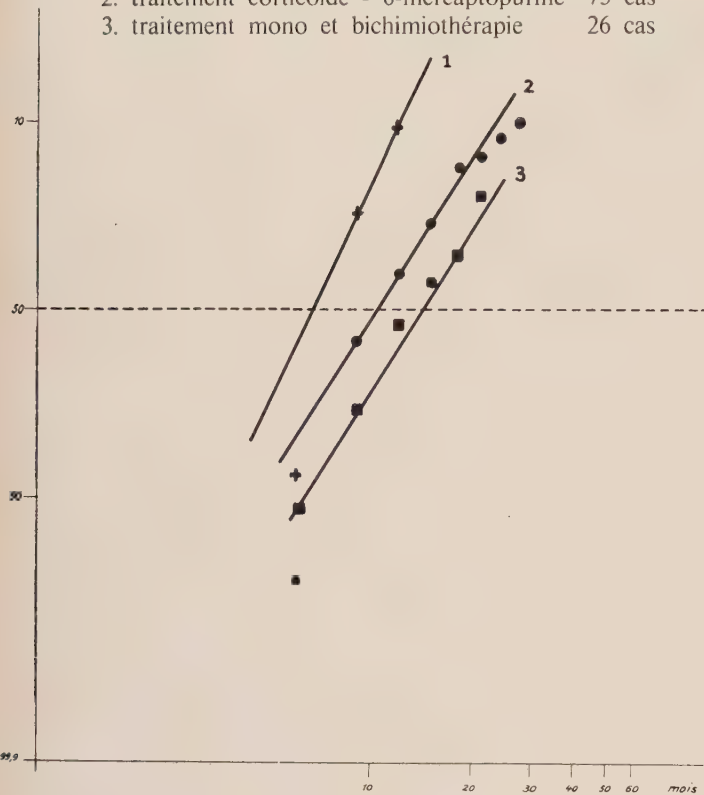
1. divers traitements 107 cas
2. polychimiothérapie 62 cas



SURVIE CUMULATIVE

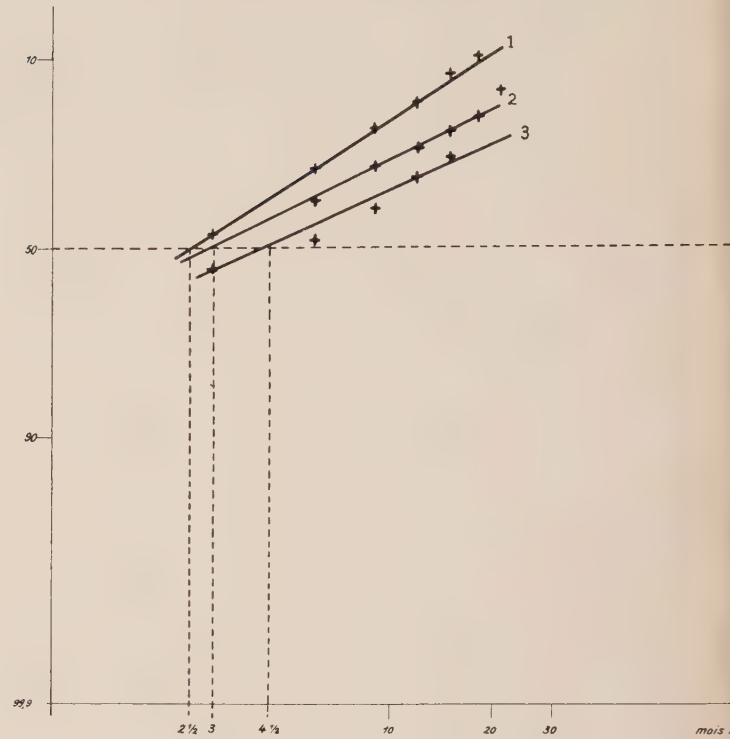
cas ayant survécu plus de 4 mois

- | | |
|---|--------|
| 1. traitement corticoïde | 8 cas |
| 2. traitement corticoïde - 6-mercaptopurine | 73 cas |
| 3. traitement mono et bichimiothérapie | 26 cas |



SURVIE CUMULATIVE

- | | |
|----------------|---------|
| 1. 1958 à 1962 | 205 cas |
| 2. 1963 à 1965 | 147 cas |
| 3. 1966 à 1967 | 104 cas |

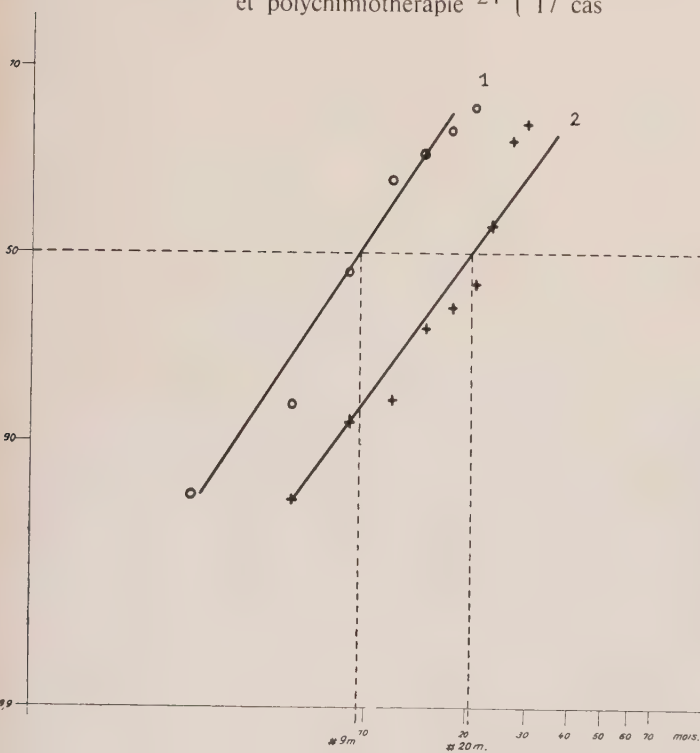


SURVIE CUMULATIVE

LYMPHOBLASTIQUE

enfants

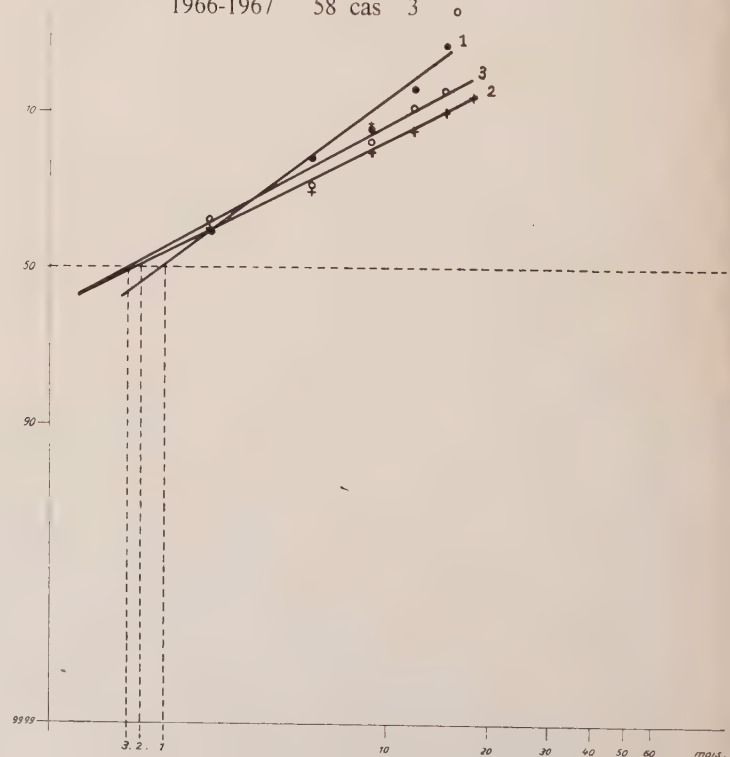
- | | |
|--|----------------------|
| 1. traitement 6-mercaptopurine - Prédnisone | 20 cas |
| 2. traitement bichimiothérapie et polychimiothérapie | 24 { 7 cas
17 cas |



SURVIE CUMULATIVE

MYELOBLASTIQUE

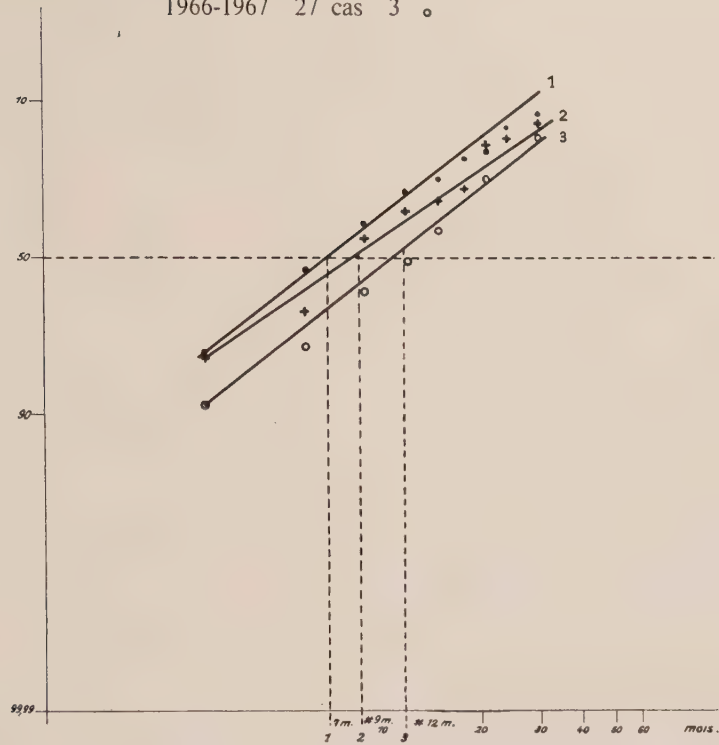
- | | | | |
|-----------|---------|---|---|
| 1958-1962 | 108 cas | 1 | • |
| 1963-1965 | 83 cas | 2 | + |
| 1966-1967 | 58 cas | 3 | o |



SURVIE CUMULATIVE

forme lymphoblastique

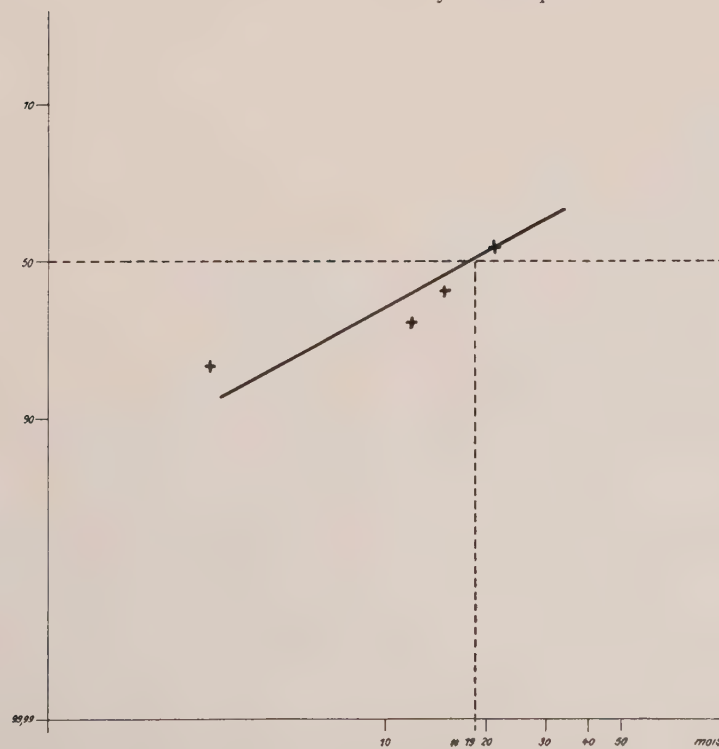
1958-1962 65 cas 1 •
1963-1965 37 cas 2 +
1966-1967 27 cas 3 °



SURVIE CUMULATIVE

période 1966-1967

15 enfants: 11 formes lymphoblastiques
4 formes myéloblastiques



CONCLUSIONS

456 leucémies aiguës ont été hospitalisées de 1958 à 1967 au Pavillon H bis (Hôpital Edouard-Herriot) dans les services des Professeurs Croizat et Revol.

Les 456 malades se répartissent en :
240 hommes et 216 femmes,
ou 81 enfants et 375 adultes.

Les principaux symptômes à l'entrée, lors du diagnostic sont les suivants :

— hémorragies	dans 54 % des cas
— états infectieux	dans 44 % des cas
— atteinte de l'état général	dans 39 % des cas
— manifestations osseuses	dans 14 % des cas
— symptômes divers	dans 8 % des cas

L'examen clinique révèle :

— des adénopathies	dans 22 % des cas
— une hépatomégalie	dans 23 % des cas
— une splénomégalie	dans 37 % des cas

Le bilan hématologique montre :

Au niveau du sang périphérique :	
— la fréquence de l'anémie	94,5 % des cas.
— la fréquence de la thrombopénie	92 % des cas

Le chiffre leucocytaire est beaucoup plus variable, allant de la leucopénie nette à l'hyperleucocytose > 100.000; l'envahissement leucoblastique est plus fréquent dans ce dernier cas.

Au niveau de la moelle hématopoïétique :

La moelle apparaît plus souvent riche que pauvre, et un envahissement massif existe dans les 3/4 des cas. Son étude permet la distinction des différentes formes cytologiques :

— myéloblastique	249 cas
— lymphoblastique	129 cas

— monoblastique	11 cas
— promyéloblastique	19 cas
— indifférenciée	48 cas

Au court de l'évolution, cette classification revêt une valeur pronostique réelle, au contraire des signes cliniques et hématologiques.

La fréquence des manifestations fébriles est soulignée, l'origine infectieuse en est plus souvent soupçonnée que prouvée.

Parmi les localisations leucosiques extra-hématopoïétiques, l'atteinte méningée vient au premier rang. Les circonstances de la mort mettent en évidence la fréquence de l'hyperthermie, souvent d'origine infectieuse; les manifestations hémorragiques, rarement cataclysmiques, viennent au deuxième rang.

L'étude hématologique à la période terminale montre la fréquence de l'anémie et de la thrombopénie; pour la lignée blanche, si pendant les premières années, existe en général un envahissement leucoblastique massif, depuis l'utilisation de traitements plus puissants, la fréquence de l'aplasie ou de l'hypoplasie devient comparable.

Une même conception thérapeutique a guidé pendant dix années les différents traitements dont l'efficacité a crû avec l'utilisation de nouveaux antimémitotiques.

Le traitement d'attaque associe à la Prédnisone un antimémitotique. L'adjonction ou l'association des autres antimémitotiques se fait successivement en cas d'inefficacité ou d'efficacité incomplète.

La rémission obtenue, le traitement d'entretien, surveillé cliniquement et hématologiquement, mais ne faisant jamais appel à des examens systématiques complexes, comporte l'administration d'un seul antimémitotique.

La reprise du traitement d'attaque selon les mêmes principes n'a lieu que lors de la rechute.

Les résultats sont jugés sur la fréquence des rémissions, la durée de survie cumulative.

— Globalement la rémission est obtenue dans 28,5 % des cas, se répartissant en :

- 68 % chez l'enfant,
- 26 % chez l'adulte,
- 12,5 % chez le vieillard,
- ou 53 % des formes lymphoblastiques,
- 20 % des formes myéloblastiques.

— Les courbes de survie cumulative montrent des médianes de survie s'établissant globalement à 3 mois environ, mais passant de 2 mois 1/2 à 4 mois 1/2 de la première à la dernière période. Elles passent avec l'âge, de 10 mois 1/2 chez l'enfant à 1 mois 1/2 chez le vieillard.

Dans les formes lymphoblastiques, la prolongation de la durée de survie médiane est notable, passant globalement de 7 à 12 mois.

Dans les formes myéloblastiques, il n'y a jusqu'à présent pas eu d'amélioration nette de la survie globale.

La supériorité du traitement polychimiothérapique sur le traitement ne comportant que la 6-mercaptopurine, utilisée principalement dans les cinq premières années apparaît évidente, puisque la médiane cumulative de survie passe de 7 mois 1/2 à 19 mois dans la forme lymphoblastique et de 4 mois 1/2 à 8 mois 1/2 dans la forme myéloblastique.

Les progrès accomplis en dix ans, surtout dans le traitement des formes lymphoblastiques incitent à de nouvelles améliorations qui apparaissent possibles aujourd'hui.

La confrontation des acquisitions récentes concernant les leucémies expérimentales, les mécanismes de la croissance cellulaire maligne, l'action métabolique des antimitotiques, et de statistiques cliniques nombreuses et précises, doit permettre de dégager peu à peu une stratégie thérapeutique plus efficace sans être plus toxique.

Les progrès n'apparaissent pas encore nettement dans la forme myéloblastique. L'amélioration de la réanimation hématologique est le premier point sur lequel doit porter notre effort.

Le Président de la Thèse :

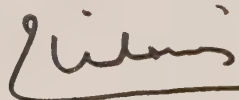


Professeur CROIZAT.

VU et permis d'imprimer

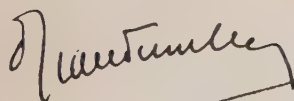
LYON, le 2 octobre 1968

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université.



P. LOUIS

VU, le Doyen :



J. F. CIER



BIBLIOGRAPHIE

Les références antérieures à l'année 1958, peuvent être trouvées dans la thèse de A. Dhers.

Les publications récentes sur la leucémie aiguë sont innombrables.

Les références suivantes ont été sélectionnées pour leur intérêt et leur importance.

1. AMSTRONG J.-G. — *Vincristine symposium. Summary and perspectives. Symposium on Vincristine.* Memphis-Tennessee J. 1967,
2. ANDRÉ R., COMBRISON A. — *Particularités des leucémies aiguës des adultes et des vieillards.* Rev. Prat., 1963, XIII, 16, 2009-2019.
3. BERNARD J. — *Les variétés cellulaires des leucémies aiguës.* Nouv. Rev. Franc. Hemat., 1964, 6, 735-738.
4. BERNARD J., BESSIS M. — *Hématologie clinique.* Masson, Paris, 1958.
5. BERNARD J., BESSIS M. — *Peut-on guérir les leucémies?* Nouv. Rev. Franc. Hemat., 1965, 2, 5, 209-212.
6. BERNARD J., BOIRON M., JACQUILLAT C., LORTHOLARY P., WEIL M. — *Les leucémies aiguës granulocytaires.* Bull. et Mem. Ste Med. Hôp. Paris, 1966, 117, n° 8, 699-709.
7. BERNARD J., BOIRON M., WEIL M., LÉVY J.-P., SELIGMANN M., NAJEAN Y. — *Etude de la rémission complète des leucémies aiguës. Analyse de 300 observations.* Nouv. Rev. Franc. Hemat., 1962, 2, 195.
8. BERNARD J., BOIRON M., JACQUILLAT C., WEIL M., NAJEAN Y., THOMAS M. — *Traitement de la première poussée de leucémie aiguë: lymphoblastique, avec la combinaison Prédnisone, Vincristine, Rubidomycine.* Path. et Bio., 1967, 15, 19-20, 919-920.
9. BERNARD J., BOIRON M., JACQUILLAT C., WEIL M., NAJEAN Y. — *Un nouvel agent actif dans le traitement des leucémies aiguës la Cytosine arabinoside.* Presse Méd., 1966, 74, 799.
10. BERNARD J., BOIRON M., JACQUILLAT C., WEIL M. — *Premier résultat de l'association de Méthyl Glyoxal bis (guanyl hydrazone) et de la 6-Mercaptopurine dans le traitement des leucémies aiguës de la série granulocytaire.* Nouv. Rev. Franc. Hemat., 1964, 3, 4, 448-453.
11. BERNARD J. et coll. — *Les très longues rémissions complètes des leucémies aiguës.* Presse Méd., 1965, 73, 457-459.
12. BERNARD J. et Coll. — *Actualités hématologiques.* Masson et Cie. Leucémie aiguë. 1968, 2^e série, 1-69.
13. BERNARD J., JACQUILLAT C., BOIRON M., NAJEAN Y., SELIGMANN M., TANZER J., WEIL M., LORTHOLARY P. — *Essai de traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques et myéloblastiques par un antiméiotique nouveau: la Rubidomycine.* Presse Méd., 1967, 75, 19, 951-955.
14. BERNARD J., JACQUILLAT C. — *Essai de traitement des leucémies aiguës par la Leurocristine. Remarques préliminaires.* Nouv. Rev. Fran. Hemat., 1963, 3, 476.
15. BERNARD J., SALIGMANN M., TANZER J., LAPRESLE Y., BOIRON M., NAJEAN Y. — *Les localisations neuroméningées des leucémies aiguës et leur traitement par des injections intra-rachidiennes d'améthoptérine.* N. rev. Franc. Hemat., 1962, 7, 6, 812-852.
16. BERTHIER J.-M. — *La leucose aiguë de l'adulte de 140 observations.* Thèse Médecine Paris, 1965.
17. BODEY G.-P., NIES B.-A., FREIREICH E.-J. — *Multiple organisms septicemia in acute leukemia.* Arch. Inter. Méd., 1965, 116, 266-272.
18. BODEY G.-P., NIES B.-A., MOHBERG N.-R., FREIREICH E.-J. — *Use of gamma globulin in infection in acute leukemia patients.* J.A.M.A., 1964, 190, n° 13, 73-76.
19. BODEY G.-P., WERTLAKE P.-T. — *The heart in acute leukemia. A study of 420 autopsy cases.* Am. J. of Cardiology., 1968, 21, 3, 388-412.
20. BOGGS D.-R., WINTROBE M.-M., CARTWRIGHT G.-E. — *The acute leukemia, analysis of 322 cases and review of the literature.* Méd., 1962, 41, 163-201.
21. BOUSSER J. — *Où en est la chimiothérapie dans les leucémies.* Rev. Prat., 1963, 13, 113-119.
22. BRICAUT P., LONG L.-A., COLPRON G., GOSSELIN G. — *Leucémies aiguës: 70 cas.* Union Méd. Canada, 1964, 93, 1, 137-146.
23. BRUBAKER C. — *Acute leukemia.* Current Pediatrics therapy, 1968, 3, 378-382.
24. BURCHENAL J.-H., MURPHY M.-L. — *Long term survivors in acute leukemia.* Cancer Res., 1965, 25, 9, 1491-94.
25. BURCHENAL J.-H. — *Long term survival in Burkitt's tumor and in acute leukemia.* Cancer Res., 27, 1, 2616.
26. BURCHENAL J.-H., MURPHY M.-L., TAN C.-T., DARGEON H.-D. — *Chemotherapy of neoplastic disease in children.* Advan. Pediat., 1968, 12, 189-226.
- BURKA P.-J., LENHARD R.-E., OWENS A.-H. — *Therapy for acute leukemia in adults with cytosine arabinoside, vincristine and prednisone.* Cancer chemotherapy R., 1968, 52, 2, 305-314.

28. CAILLE B., BERNARD J., MATHE G., TOLEDANO SOUILLAUD C. et BARAB R. — *Etude par l'hémoculture de la surinfection microbienne au cours d'hétopathies diverses*. Rev. Franc. et Clin. et Biol., 1961, 6, 337-342.
29. *Chemotherapy for acute leukemia*. Cancer Bulletin., 1968, 20, 1, 11-14.
30. COLIN A.-S., GALLOWAY and INNES E.-M. — *A case of prolonged thrombocytopenia in childhood terminating in leukemia reticulo endotheliosis*. Blood., 1965, XXVI, 3, 360-367.
31. *Colloque international sur la rubidomycine*. Hôpital Saint-Louis Paris. Path. et Bio., mars 1967.
32. Confrontations de l'Hôpital Necker. — *Les techniques de chimiothérapie intensive dans le traitement des leucémies aiguës*. Presse Méd., 1967, 75, 38, 1895-1899.
33. CROIZAT P., FAVRE-GILLY J. — *Les aspects du syndrome hémorragique des leucémies*. Sang, 1949, 20, 417.
34. CROIZAT P., MOREL P., GERMAIN D. — *Les leucoses aiguës*, Revue d'ensemble. Lyon Méd., 1961, 4, 37.
35. CROIZAT P., REVOL L., TAINE B., DHERS A. — *Essai de la téléradiothérapie dans le traitement des leucémies aiguës. A propos de 6 observations*. Lyon Méd., 1960, 20, 1343-1553.
36. CROIZAT P., REVOL L., BOTHIER F., BRUNAT M., GAUTHIER J. — *Considérations sur le traitement des formes méningées de la leucose aiguë par le méthotrexate intrarachidien, associé à la leucocristine*. Ste Méd., Hôp. Lyon, 11 avril 1964.
37. CUTLER S.-J., EDERER F. — *Maximum utilisation of the life table, method in analysing survival*. J. chron. disease, 1958, 8, 6, 699-712.
38. DAMESHEK W., GUNZ F. — *Leukemia*. Grune and Stratton. N.Y. Editor, 1964.
39. DAMESHEK W., NECHELES T.-F., FUNKEL H.-E. — *Survival in myeloblastic leukemia of adults*. New Ency. of Med.; 1966, 275, 13, 700-707.
40. DELORE P., BORGOLANO C. — *Leucémie aiguë au cours de l'intoxication benzénique: sur l'origine toxique de certaines leucémies aiguës et leurs relations avec des anémies graves*. J. de Méd. de Lyon, 1928, 9, 229.
41. DHERS A. — *Influence de la thérapie sur l'évolution des leucoses aiguës*. 334 obs. Thèse Lyon, 1959.
42. DJERASSI I., ABIN E., ROYER J.-R., TREAT C.-C. — *Long term remissions in childhood acute leukemia: use of unfrequent infusions of methotrexate, supportive roles of platelets transfusions and citrovorum factor*. Clin. Ped., 1966, 518, 502-509.
43. DREYFUS B., SULTAN C., BOIRON M., JACQUILLAT C., WEIL M., ROCHAUT H. — *Sur le traitement d'attaque par la rubidomycine de 19 cas de leucémies aiguës myéloblastiques*. Presse Méd., 1967, 2, 55-57.
44. ELLISON R.-R. — *Adults with acute leukemia*. Act. unio c. cancer, 1964, 1, 2, 337-339.
45. ELVEBACK L. — *Estimation of survivorship in chronic disease: the « actuarial » method*. Amer. States, 1958, 53, 420-440.
46. FAIRBANKS. — *Prolonged remissions in acute leukemia*. Jama, 1968, 204, 574-577.
47. FARBER. — *Chemotherapy in the treatment of leukemia and wilm's tumor*. Jama, 1966, 198, 8, 826-836.
48. FREI E., FREIREICH E.-J., and all. — *Studies of sequential and combination antimetabolite therapy in acute leukemia. 6MP and methotrexate*. Blood, 1961, 18, 4, 431-454.
49. FREI E., KARON M., LEVIN R., FREIREICH E. — *The effectiveness of combinations of antileukemic agents in inducing and maintaining remission in children with acute leukemia*. Blood, 1965, 20, 642-656.
50. FREIREICH E.-J., and all. — *Function and fate of transfused leukocyte from donors with chronic myelocytic leukemia in neutropenic recipient*. AM. N.Y. Acad. Sci., 1964, 113, 1081-87.
51. FREIREICH E.-J., KARON M., FREI E. — *III quadruple combination therapy (VAMP) for acute lymphocytic leukemia of childhood*. Proc. Amer. Assoc. Canc. Res., 1964, 5, 20.
52. FREIREICH E.-J. — *Response to repeated platelet transfusion from some donor*. Am. Int. Méd. 1963, 59, 277-279.
53. FREIREICH E.-J., KARON M., FLATOW F., FREI E. — *Effect of intensive cyclic chemotherapy (Bike) on remission duration in acute lymphocytic leukemia*. Proc. Am. Cancer Res., 1965, 76, 6-20.
54. FREIREICH E.-J., FREI E. — *III Clinical Studies of intravenous méthylglyoxal bis guanyldrazone*. Proc. am. can. Res., 1962, 3, 319-321.
55. FREIREICH E.-J., FREI E. — *III Recent advances in acute leukemia*. Process in hématology, 1964, Gune et Stratton 4.
56. FREIREICH E.-J., BODEY G.-P., HARRIS J.-E., HART J.-S. — *Therapy for acute granulocytic leukemia*. Cancer Res., 1967, 27, 2573-2577.
57. FRENKEL E.-P., MEYER M.-C. — *Acute leukemia and Pregnancy*. Am. Int. Méd., 1960, 53, 656-659.
58. GOUDEMAND M., SAUTIERE, HABAY D., DELMAS-MARSALET Y. — *La rubidomycine dans le traitement des leucémies aiguës*. Lille Médical, 1967, 9, 1163-1170.
59. GAYDOS L.-A., FREIREICH E.-J., MARTEL N. — *The quantitative relation between platelet count and hemorrhage in patients with acute leukemia*. N. England. J. Méd., 1962, 266, 905-908.
60. GERHARTZ H. — *Chemotherapy of acute leukemia*. Otsch Méd. Wschr., 1967, 92, 2371-2375.
61. GEORGE P., HERNANDEZ K., HUSTU O., BORELLA L., HOLTON C., PINKEL D. — *A study of total therapy of acute lymphocytic leukemia in children*. Pediat. Phar. and. ther., 1968, 72, 3, 399-408.
62. GHITIS J. — *Acute promyelocytic leukemia*. Blood, 1963, 21, 2, 237-240.
63. GILLIAM A.-G. — *Geographic distribution and trends of leukemia in the United States*. Acta Un. Int. Cancer, 1960, 16, 1623-1628.
64. GOGUEL A. — *Contribution à l'étude des leucémies benzéiques*. Thèse Paris, 1966.
65. GOLDIN VENDITTI, MENTEL, KLINE, GANCY. — *Evaluation of combination chemotherapy with three drugs*. Cancer Res., 1968, 28, 5, 950-57.
66. GROL R., WILMANN W. — *Berträge zur behandlung akutenleukosen*. Otsche. Méd. Wschr., 1964, 1, 1, 11.
67. GRUHN J.-G., SANSON J. — *Mycotic infections in leukemic patients at autopsy*. Cancer, 1963, 16, 61-73.
68. GUNZ F.-W., BURNS E.-W. — *Prognosis in acute leukemia of adults*. Med. JL., 1965, 64, 55-559.

69. HARDISTY R.-M., SPEED D.-E., TILLM. — *Granulocytic leukemia in childhood*. Brit. J. Hemat., 1964, 10, 551-555.
70. HENDERSON E.-S., FREIREICH E.-J., KARON M., ROSSE W. — *High dose combination chemotherapy in acute lymphocytic leukemia of childhood*. Proc. Am. Ass. Canc. Res., 1966, 7, 30-34.
71. HENDERSON E.-S., BURKE P.-J. — *Clinical experience with cytosine arabinoside*. Proc. Am. Ass. Cancer Res., 1965, 6, 26.
72. HERSHEM E.-M., BODEU G.-P., NIES B.-A., FREIREICH E.-J. — *Causes of death in acute leukemia*. Jama, 1965, 193, 2, 105-109.
73. HOLLAND W.-W., DALL R., CARTER C.-Q. — *The mortality from leukemia and other cancers among patients with down's syndrome and among their parents*. Brit. J. Cancer, 1962, 16, 177-186.
74. HOLLAND J.-F. — *Progress in the treatment of acute leukemia*. Symposium of the leukemia Society of America 1966 N. Orleans.
75. HOOVER B.-A., II., SHUMACHER H.-R. — *Acute leukemia in pregnancy*. Am. J. Gest. Gyn., 1966, 96, 3, 316-320.
76. HYMAN C.-B., BARDA E., DIGUMARTHI G. — *What are normal blood values for leukemia remission*. Blood, 1959, 14, 369.
77. JACQUILLAT C., WEIL M., BOIRON M. — *Effets de la méthode de réinduction au cours du traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques*. N. Rev. Franç. Hémat., 1967, 7, 5, 677-682.
78. JAMES K.-W., KAY H.-E. — *Some aspects of current therapy in acute leukemia*. Lancet, 1967, 74, 83, 206-209.
80. KARON M. — *Leurocristine sulfate in the treatment of acute leukemia*. Proc. Am. Ass. Cancer Res., 1962, 3, 333.
80. KARON M., FREIREICH E., CARBONE P. — *Effective combination therapy of adult acute leukemia*. Proc. Am. Ass. Canc. Res., 1965, 61.
81. KRAKOFF I.-H., MEYER R.-L. — *Prevention of hyperuricemia in leukemia and in lymphoma*. Jama, 1966, 193, 1, 89-94.
82. KEIDON S.-E. — *Prolonged remission in acute leukemia*. Brit. Méd. J., 1964, 5422, 1430-32.
83. KLEINKNECHT D., JACQUILLAT C., WEIL M., NAJEAN Y., TANZER J., BOIRON M., BERNARD J. — *Les accidents neurologiques centraux de la vincristine*. N. Rev. Franç. Hémat., 1967, 7, 132-136.
84. KNOSPE W.-H., CONRAD M.-E. — *The danger of corticostéroïds in acute granulocytic leukemia*. Méd. Clin. N. Amer., 1966, 50, 16, 1653-1668.
85. KRIVIT W., BRUBAKER C., HARTMAN J., MURPHY M.-L., PIERCE M., THATCHER G. — *Induction of remission in acute leukemia of childhood by combination of prednisone and either 6-mercaptopurine or methotrexate*. J. Ped., 1966, 68, 965.
86. KYLE R.-A., MALDONADO J.-E. — *Acute leukemia*. Mayo Clin. Proc., 1966, 41-6-383-89.
87. LAMPERT F. — *Die gruppen chemiotherapie bei der akuten leukämië in Kindersalter*. Méd. Klk., 1966, 51, 187-189.
88. LATARJET R., CHAMAILLARD L. — *Action inhibitrice d'extraits leucémiques isologues irradiés sur la leucémogénèse spontanée de la souris AKR*. Ann. Inst. Pasteur, 1964, 107, 1-26.
89. LEACH W.-B. — *A pathologic study of the cause of death in 157 proved cases, acute leukemia*. Canada M. J., 1961, 85, 345.
90. LEE J.-A.-H. — *Acute myeloid leukemia in adolescents*. Int. Méd. J., 1961, 1, 988-91.
91. LEIKNI S. — *The effect of varying dosages regimens in inducing remissions in acute leukemia of childhood*. Proc. Am. Ass. Cancer Res., 1966, 41-43.
92. LIGHTWOOD R., BANIE H., BUTLER N. — *Observations on 100 cases of leukemia in childhood*. Brit. Méd. J., 1960, 1, 747-752.
93. MAC MAHON B. — *Epidemiology of leukemia. Back ground for future studies*. Bull. Wld. Hlth. Org., 1962, 26, 579-584.
94. MACREZ C., MARNEFFE-LEBREQUIER H., RIPAUT J., CLAUVEL J.-P., JACQUILLAT C., WEIL M. — *Complication cardiaque observée au cours du traitement par la rubidomycine*. Path. et Bio., 1967, 15 (19/20), 949-953.
95. MALLARME J. — *Aspects cliniques et hématologiques des leucémies aiguës*. Rev. Prat., 1963, 13-6, 1983-2007.
96. MAINWARING D. — *Epidemiology of acute leukemia in the Liverpool area*. Brit. J. Prev. Soc. Méd., 1966, 20, 189-194.
97. MARCHAL G., DUHAMEL G., BILSKI-PASQUIER G. — *Sur les transformations des aplasies médullaires en leucoses aiguës*. N. Rev. Franç. Hémat., 1963, 3, 221-23.
98. MARCHAL G., DUHAMEL G. — *Anatomie pathologique des leucoses aiguës*. Rev. Prat., 1963, 13-16, 1969-1980.
99. MATHE G., AMIEL J.-L. — *Essai de traitement des leucémies aiguës par le méthylglyoxal bis guanyl hydrazone*. Rev. Franç. et Clin. et Bio., 1963, 8, 1035-39.
100. MATHE G. — *Les essais d'irradiation des leucémies aiguës*. Bull. U.I.C.C., 1965, 3-4.
101. MATHE G., SCHWARZENBERG L., AMIEL J.-L., SCHNEIDER M., CATTAN A., SCHLUMBERGER J.-R. — *Traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique pendant une rémission par l'irradiation du système nerveux central et l'administration successive de cures de 8 composés chimiothérapiques*. Semaine des Hôpitaux, 1966, 49, 2960-2965.
102. MATHE G. et Coll. — *Etude histologique et cytologique de la rémission dite « complète » des leucémies aiguës*. Bull. et Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1965, 116, 1961-65.
103. MATHE G., SCHWARZENBERG L., AMIEL J.-L. — *Approches immunologiques du traitement des leucémies. Premiers résultats chez l'homme*. N. Rev. Franç. Hémat., 1967, 7, n° 5, 721-738.
104. MATHE G., SCHWARZENBERG L., SCHWEISGUTH O., BRULE G., BREZIN C., AMIEL J.-L., SCHNEIDER M., CATTAN A., JASMIN C., SMADJA R. — *Essai de traitement par la leurocristine de la leucémie aiguë lymphoblastique et du lymphoblastosarcome*. Presse Méd., 1963, 10, 529-532.
105. MATHE G., HAYAT M., SCHWARZENBERG L., SCHNEIDER M., CATTAN A., SCHLUMBERGER J.-R., AMIEL J.-L. — *Effet dans le traitement de la leucémie aiguë de la rubidomycine seule ou en association*. Path. et Bio., 1967, 15 (19/20), 933-937.
106. MATHE G., SEXMAN G. — *Aspects histologiques et cytologiques des leucémies et hématosarcomes*. Malaine, Paris, 1963.
107. MATHE G. — *Les cellules souches hématopoïétiques*. N. Rev. Franç. Hémat., 1966, 6, n° 4, 473-478.
108. MEIGHAN S.-S. — *Leukemia in children incidence clinical manifestations and survival in an unselected serie*. Cancer, 1963, 16, 656-62.

109. MOREL P. — *Les manifestations gingivales au cours des hémopathies de la lignée blanche*. Conférence Sté Odonto-stomatologie, avril 1957.
110. MOREL P. — *La leucémie aiguë*. C.M.L., 1964, n° 18.
111. MOREL P., CŒUR P., GENTILHOMME O. — *Les leucoblastes*. C.M.L., 1968, 44, 13, 1347, 1367.
112. MOORE E.-W., THOMAS L.-B., SHAW R.-K., FREIREICH E.-J. — *The central nervous system in acute leukemia*. Arch. Int. Méd., 1960, 105, 451, 468.
113. NAJEAN Y. — *Utilisation en hématologie des antimitotiques et des antimétabolites*. Concours Médical, 1962, 6, 805-811.
114. NIERI R.-L., BURGET E.-O., GROOVER R.-W. — *Central nervous system complications of leukemia*. Mayo Clin. Proc., 1968, 43, (1), 70-79.
115. NIES B.-A., BODEY G.-P., THOMAS L.-B., BREGHER G., FREIREICH E.-J. — *The persistence of extramedullary leukemia infiltrates during bone marrow remission of acute leukemia*. Blood, 1965, 26, 133.
116. ŒHME von J. — *Die Therapie der akuten Leukämie bei Kindern*. Dtsche Méd. Wschr., 1965, 90, 1030-1032.
117. OLMER J., MONGIN M. — *La corticothérapie dans le traitement des leucémies aiguës de l'adolescent et de l'adulte et du vieillard*. Bull. Acad. Nat. Méd., 1965, 127, 7-8, 142-148.
118. ORSINI A., RAYBAUD C., PERNINIOUD H., BOYER G. — *Les localisations neuroméningées des leucoses*. Pédiat., 1967, XXII, 7, 842-843.
119. PAULYN W. — *Bleobachtungen an 130 unereifzelligen leukämien*. Méd. Welt, 1965, 28, 1507-1512.
120. PIERCE M.-I. — *Neurologic complications in acute leukemia in children*. Pédiat. Clin. of N. Amer., 1962, 9, 425, 442.
121. PERRIN J.-S.-C., MAUER A.-M., STERLING T.-O. — *Intravenous Methotrexate therapy in the treatment of acute leukemia*. Pediatrics, 1963, 31, 5, 833-839.
122. POMMATAU E. — *Les associations d'antimitotiques*. Rev. Lyon. Méd., 1964, 13, 7, 357, 362.
123. REGELSON W., HOLLAND J.-F. — *Initial clinical study of parenteral methylglyoxal*. Cancer Chemioth. Rep., 1963, 27, 15-18.
124. REVOL L. — *Considérations étiologiques sur les leucémies*. Proc. 9^e Cong. Europ. Soc. Hémat., 1963, Lisbonne.
125. REVOL L., LACROIX P.-R., CROIZAT P. — *Contribution à l'étude des manifestations neurologiques au cours des leucémies*. J. M. Lyon., 1963, 1007, 1036.
126. REVOL L., MILLET C., THIVOLLET J. — *A propos de l'étiologie de la leucose aiguë*. Sang, 1954, XXV, 8, 825, 840.
127. REVOL L., CROIZAT P., VIALA J.-J., CHATAING B. — *Traitement des leucoses aiguës*. Rev. Lyon. Médecin, 1968, 17, n° 5, 215.
128. RIPAUT J., WEIL M., JACQUILLAT C. — *Etude nécropsique de 4 malades traités par la rubidomycine*. Path. et Bio., 1967, 15 (19-20), 955-957.
129. SELAWRY O.-S., and Al. — *New treatment schedule with im proved survival in childhood leukemia*. Jama, 1965, 194, 187, 193.
130. SCHWARZENBERG L., MATHE G., AMIEL J.-L., CATTAN A., SCHNEIDER M., SCHLUMBERGER J.-R. — *Le traitement symptomatique de l'agranulocytose par les transfusions de globules blancs*. Presse Méd., 1966, 74, 21, 1057-60.
131. SCHWARZENBERG L., CATTAN A., SCHNEIDER M., SCHLUMBERGER J.-R., AMIEL J.-L., MATHE G. — *La réanimation hématologique*. Presse Médicale, 1966, 74, 969 et 1061.
132. SCHWARTZ D. — *Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes*. Ed. Méd. Flammarion, 1966.
133. TAN C., TASA KA H. — *Daunomycin in remissions in acute leukemia*. Proc. Am. Ass. Cancer Res., 1966, 7, 70.
134. THOMPSON I., HALL T.-C., MOLONEY W.-C. — *Combination therapy of adult acute myelogenous leukemia*. N. Engl. J. Méd., 1965, 273, 1302-1307.
135. VIALA J.-J., FATH A., GENTILHOMME O., CHATAING B., MOULINIER B., RACLE P., MOREL P. — *A propos de 2 cas de méningite leucoblastique traitée par injections intra-rachidiennes d'améthoptérine*. Lyon Méd., 11 avril 1964, 953-959.
136. VIOLA M.-V. — *Acute leukemia and infections*. Jama, 1967, 201, 923-926.
137. WECHSLER L., ZAHAVI J. — *The latent period of acute leukemia*. Israel J. Méd. Sci., 1966, 2, 355-61.
138. WILLSON J.-K.-V. — *The bone lesions of childhood leukemia. 140 cases*. Radiology, 1959, 72, 672, 681.
139. ZOGER S., KUSHNER J., FEUERSTEIN R., ALBIN A. — *Methotrexate in leukemia intramuscularly*. Jama, 1966, 196, 5, 460-64.
140. ZUELZER W.-W., FLATZ G. — *Acute childhood leukemia a ten year study*. Amer. J. Dis. Child., 1960, 100, 886, 907.
141. ZUELZER W.-W. — *Implication of long term survival in acute stem cell leukemia of childhood treated with composite cyclic therapy*. Blood, 1964, 24, 477, 495.
142. ZUBROD G. — *Treatment of the acute leukemias*. Cancer Res., 1967, 27, 1, 2557, 2560.



Achevé d'imprimer sur les Presses
de l'Imprimerie Maisonneuve S.A.
57 - Sainte-Ruffine (France)
30 octobre 1968

